

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ»

РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	3
Список скорочень	6
Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови	9
Вступ	10
Огляд	67
Фактори ризику	68
Скринінг РПЗ	73
Діагностика, стадіювання, критерії резектабельності	75
Обстеження за допомогою візуалізації.....	77
ПЕТ/КТ	80
Лапароскопія	80
Біопсія	81
Біомаркери	83
Диференційна діагностика.....	85
Системна терапія з приводу місцевопоширеного або метастатичного захворювання	86
Підтримуюча терапія при поширеному захворюванні.....	95
Подальша терапія при поширених стадіях захворювання	95
Методи променевої та хіміопроменевої терапії	99
Лікування метастатичного захворювання.....	106
Лікування місцевопоширеного захворювання.....	107
Лікування резектабельного та гранично-резектабельного захворювання.....	114
Хірургічне лікування.....	114
Передопераційний біліарний дренаж	121
Патоморфологічне дослідження	124
Післяопераційна (ад'ювантна) терапія.....	127
Передопераційна (неoad'ювантна) терапія	131
Неoad'ювантна терапія при гранично-резектабельному захворюванні.....	132
Неoad'ювантна терапія при резектабельному захворюванні	133
Спостереження стану пацієнтів, які перенесли резекцію пухлини	136
Лікування рецидивуючого захворювання після резекції	136
Паліативна та підтримуюча допомога	137
Список літератури.....	149

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Земсков Сергій Володимирович	проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Дереш Наталія Володимирівна	завідувачка відділенням, лікар-рентгенолог ТОВ «Центр спеціалізованих медичних досліджень» клініки Lifescan, викладач кафедри радіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Іванкова Валентина Степанівна	завідувачка науково-дослідного відділення радіаційної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Квасівка Олександр Олександрович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Коваленко Ірина Андріївна	лікар-онколог Київського міського клінічного онкологічного центру, лікувально-діагностичного центру «Добробут»;
Копецький В'ячеслав Ігорович	лікар-хірург-онколог відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Копчак Костянтин Володимирович	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Кропельницький Владислав Олександрович	завідувач відділення патологічної анатомії та цитології державної установи «Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України»;
Лукашенко Андрій Володимирович	заступник директора з наукової роботи державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Онищенко Марія Олександрівна	асистентка кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Сікачов Сергій Сергійович	в.о. завідувача відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онковаскулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Триль Орест Володимирович	заступник генерального директора з медичної частини комунального некомерційного підприємства «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу стандартизації медичної та фармацевтичної допомоги управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>)

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Ковальов Олексій Олексійович	завідувач кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, професор. д.м.н.;
Шпарик Ярослав Васильович	завідувач відділення хіміотерапії Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально- діагностичний центр», доцент, к.мед.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АПЗ	аденокарцинома підшлункової залози
ББА	верхня брижова артерія
ББВ	верхня брижова вена
ББП	виживаність без прогресування
ББР	виживаність без рецидиву
ВВ	ворітна вена
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	відносний ризик
ВТЕ	венозна тромбоемболія
ВШ	відношення шансів
Гр	грей
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДПК	дванадцятипала кишка
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЕУД	ендоскопічне ультразвукове дослідження
ЗВ	загальна виживаність
ЗЖП	загальна жовчна протока
ЗПА	загальна печінкова артерія
ІМТ	індекс маси тіла
ІОПТ	інтраопераційна променева терапія
ІПМН	внутрішньопротокова папілярно-муцинозна неоплазія
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лімфатичні вузли
ЛД	лімфодисекція
МВ	медіана виживаності
МКП	муцинозно-кістозна пухлина

МПЗ	місцевопоширене захворювання
MPT	магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
НМГ	низькомолекулярний гепарин
ПДР	панкреатодуоденальна резекція
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЗ	підшлункова залоза
ПТ	променева терапія
ПТМІ	променева терапія з модульованою інтенсивністю
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РПЗ	рак підшлункової залози
СПТТ	стереотаксична променева терапія тіла
ТАПБ	тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія
УЗД	ультразвукове дослідження
ФІД	фіксована інтенсивність дози
ФС	функціональний статус
ХПТ	хіміопроменева терапія
ХТ	хіміотерапія
ЦД	цукровий діабет
ЧС	черевний стовбур
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ФУ	фторурацил
AJCC	Американський об'єднаний комітет з раку
CA 19-9	вуглеводний антиген 19-9
CAP	Коледж американських патологів
Capex	капецитабін/оксаліплатин
CAPS	скринінг раку підшлункової залози

EUS	ендоскопічне УЗД
FDA	Управління з продовольства і медикаментів США
FIRGEM	іринотекан/ФУ/лейковорин/гемцитабін
FOLFIRI	ФУ/лейковорин/іринотекан
FOLFIRINOX	ФУ/лейковорин/іринотекан/оксаліплатин
FOLFOX	ФУ/лейковорин/оксаліплатин
GITSG	Група дослідження пухлин шлунково-кишкового тракту
GTX	гемцитабін/доцетаксел/капецитабін
hENT1	людський рівноважний нуклеозидний транспортер 1
Ig	імуноглобулін
MMR	дефіцит репарації помилок реплікації
MSI	мікросателітна нестабільність
NCDB	національна онкологічна база даних
NTRK	нейротрофічна тропоміозин-рецепторна кіназа
OFF	ФУ/лейковорин/оксаліплатин
ORR	рівень загальної відповіді
SEMS	саморозширюваний металевий стент
TNM	Tumor Nodulus Metastasis – міжнародна класифікація стадій злоякісних новоутворень

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптованою для системи охорони здоров'я України версією КН «*NCCN Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2023*», що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком підшлункової залози і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів надання допомоги.

Усі документи, які були розглянуті при створенні даної КН, були за оцінені за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги. Авторами КН є група лікарів яка сформована з хірургів-онкологів, онкологів, патологоанатомів і радіологів, з особливим досвідом в області онкологічної допомоги.

Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» нові методи профілактики, діагностики, лікування та лікарські засоби, які знаходяться на розгляді в установленому порядку, але ще не допущені до застосування, незареєстровані лікарські засоби можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування хворого або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Цей рекомендаційний документ першочергово призначений для практикуючих лікарів.

NCCN Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2023

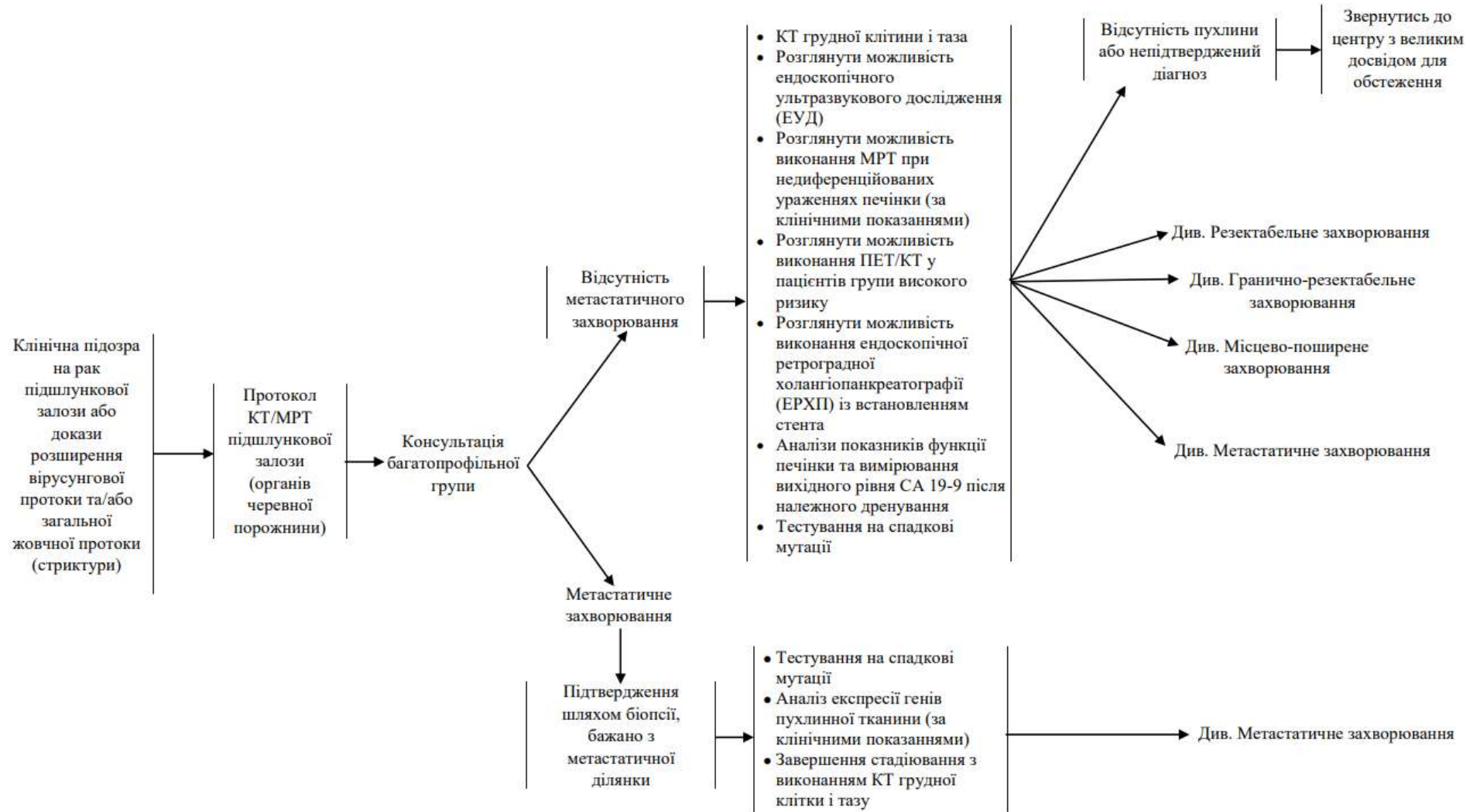
ВСТУП

У даній КН розроблені рекомендації щодо лікування аденокарциноми підшлункової залози (АПЗ), щоб допомогти сімейним лікарям, лікарям загальної практики та хірургам-онкологам оцінити підходи до лікування даної патології, побудовані на принципах доказової медицини, а також скористатись ними в клінічній практиці.

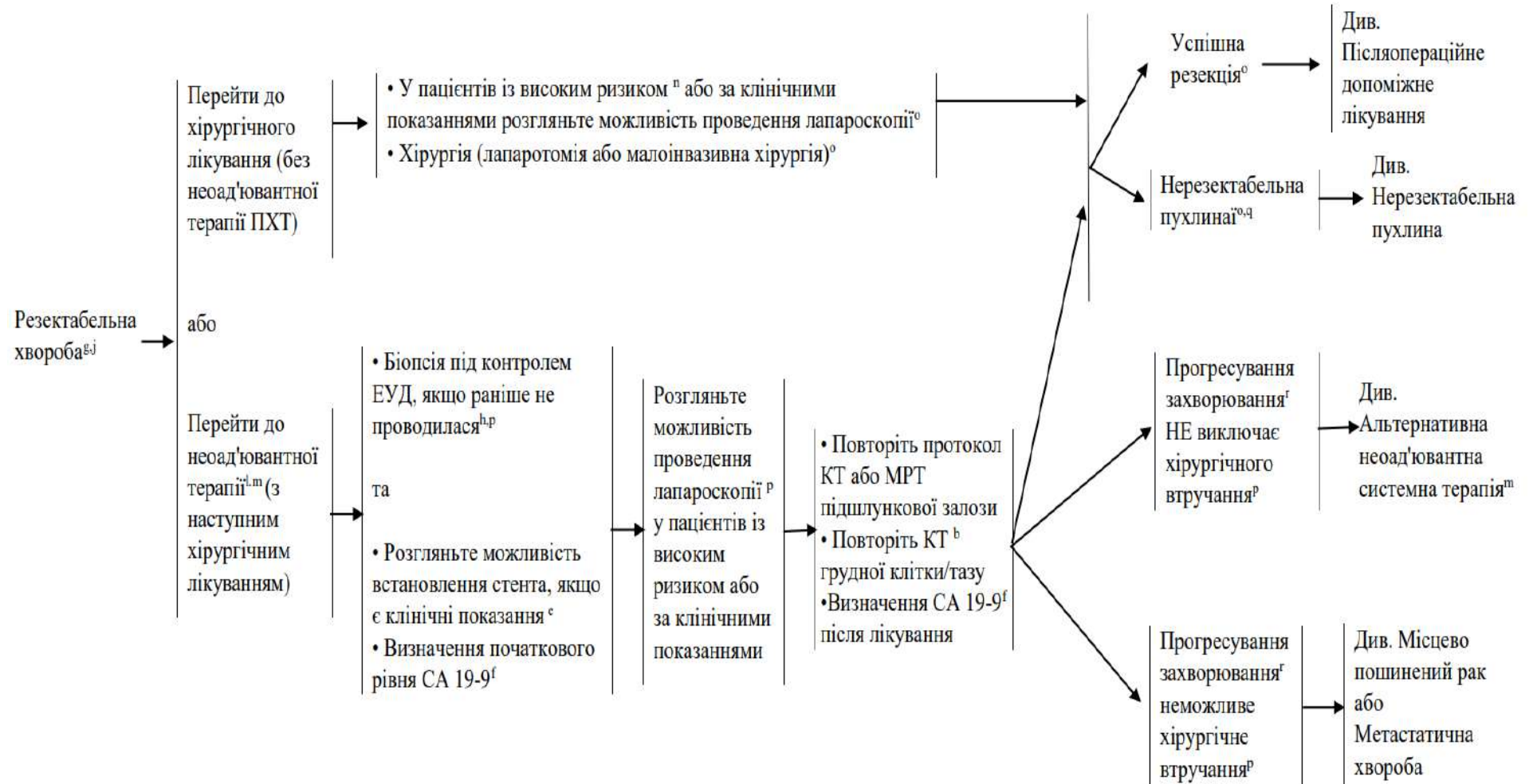
Рекомендації, викладені в даній КН, базуються на системному пошуку та аналізі літератури, а також зносками із оригінальних публікацій та оглядових статей. Рекомендації піддані градації з метою забезпечити максимальну відповідність між доказовою базою та даними рекомендаціями.

Рішення щодо діагностичного лікування та резектабельності повинні включати міждисциплінарну консультацію в центрі великого обсягу з використанням відповідних візуалізаційних досліджень.

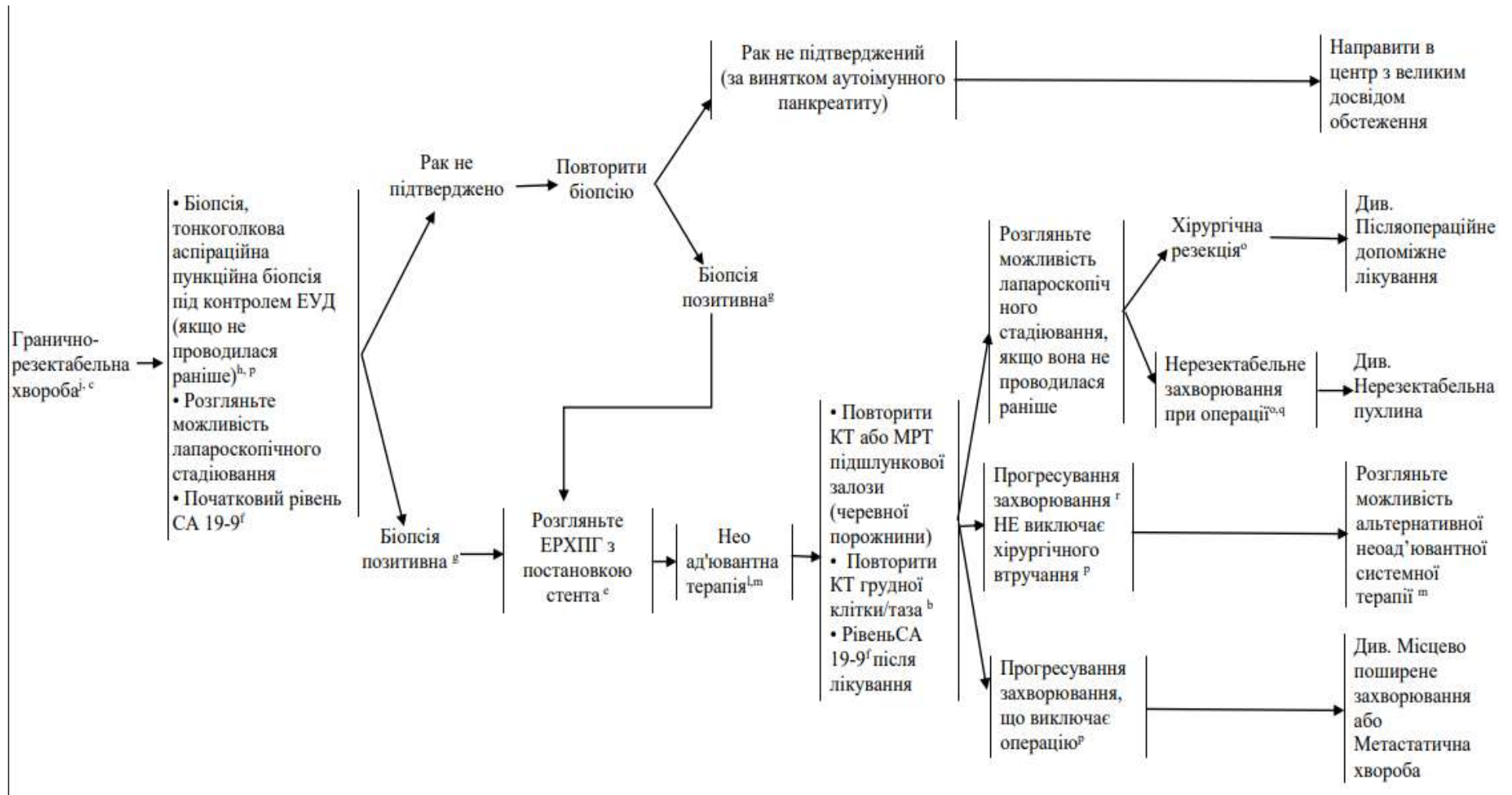
АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РПЗ



РЕЗЕКТАБЕЛЬНА ХВОРОБА

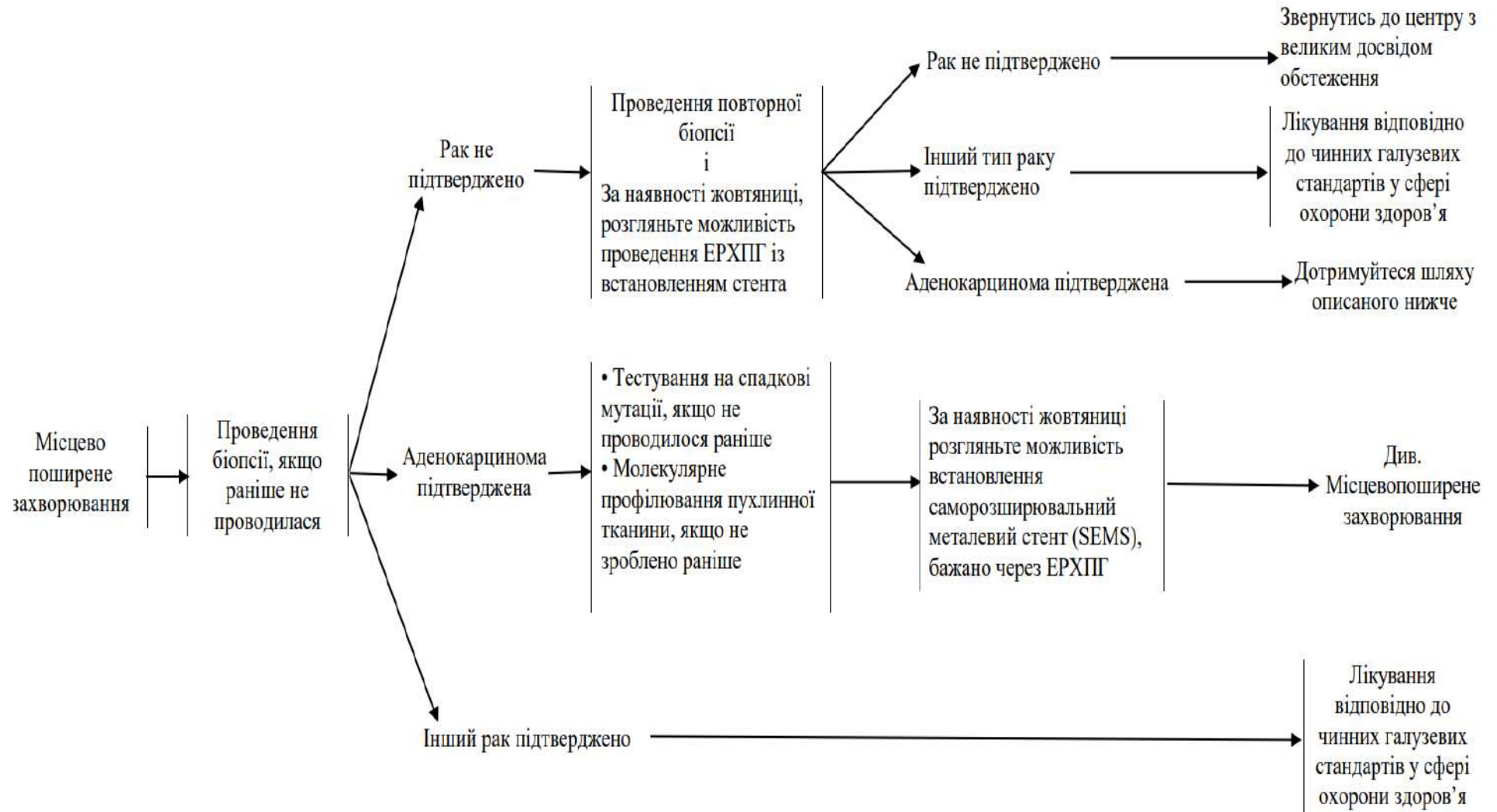


ГРАНИЧНО-РЕЗЕКТАБЕЛЬНА ХВОРОБА БЕЗ МЕТАСТАЗІВ



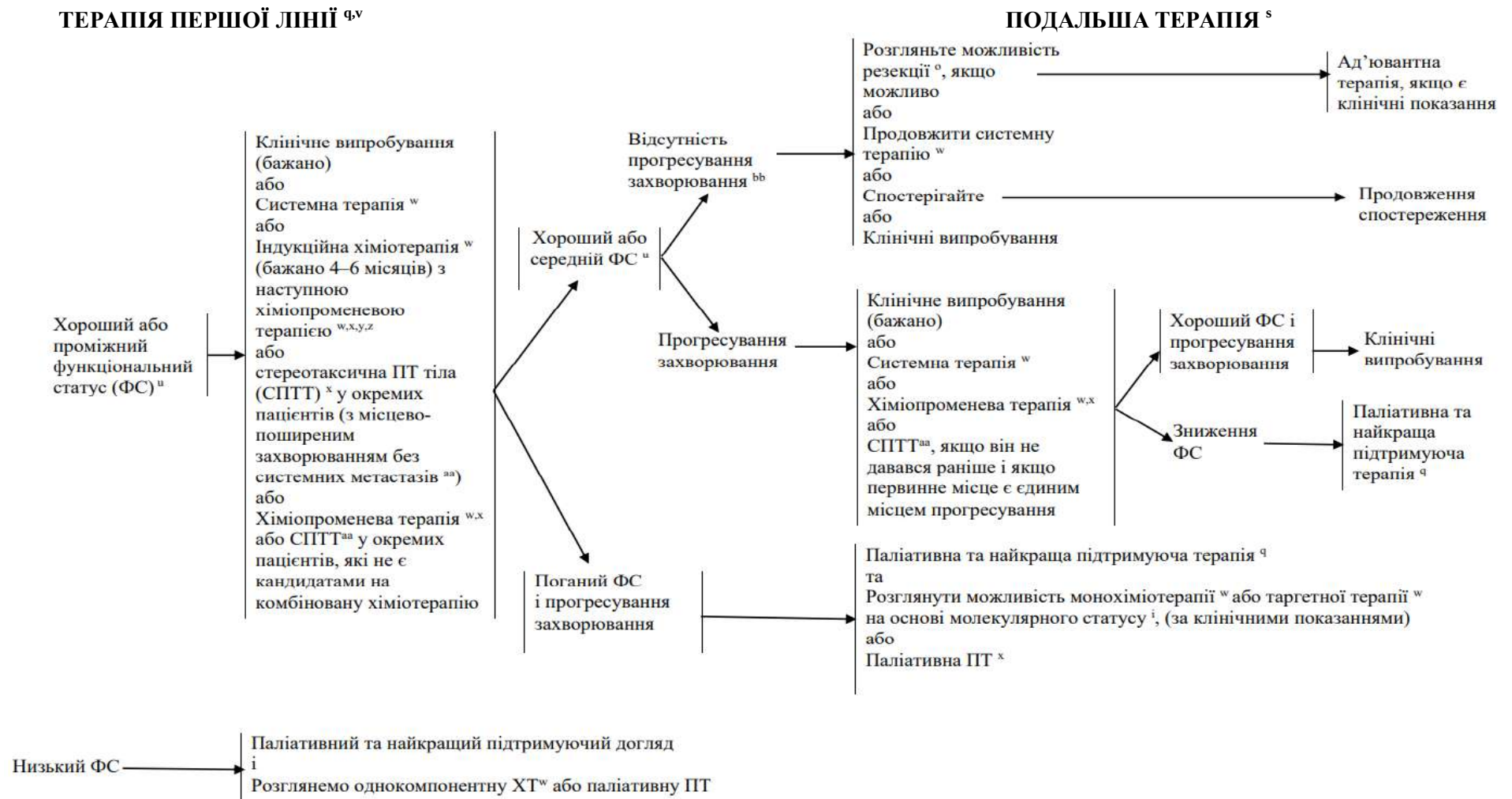
МІСЦЕВОПОШИРЕНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

ОБСТЕЖЕННЯ



МІСЦЕВОПОШИРЕНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ^{q,v}



ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ, ДІАГНОСТОВАНОГО ПІД ЧАС ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

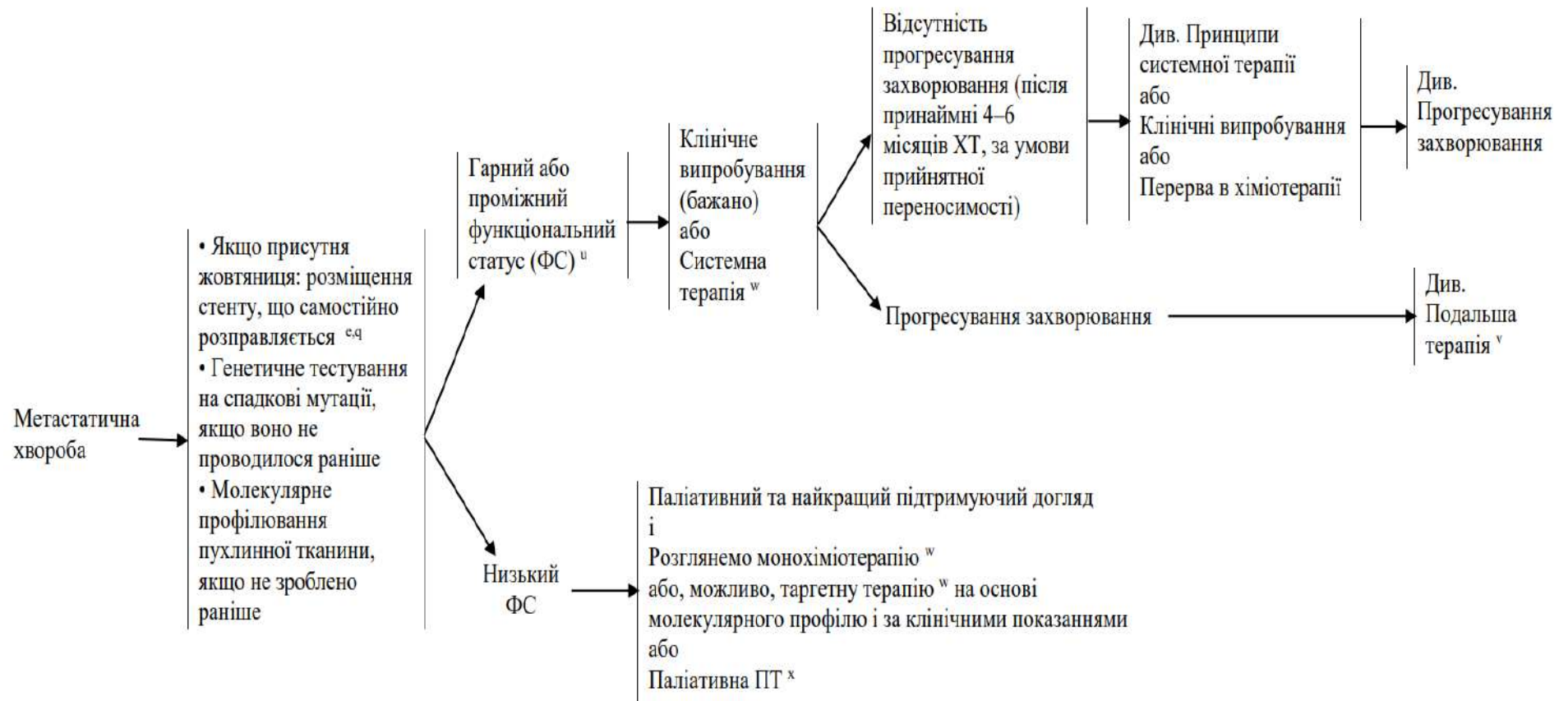


ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА (АД'ЮВАНТНА) ТЕРАПІЯ ^{cc}

СПОСТЕРЕЖЕННЯ

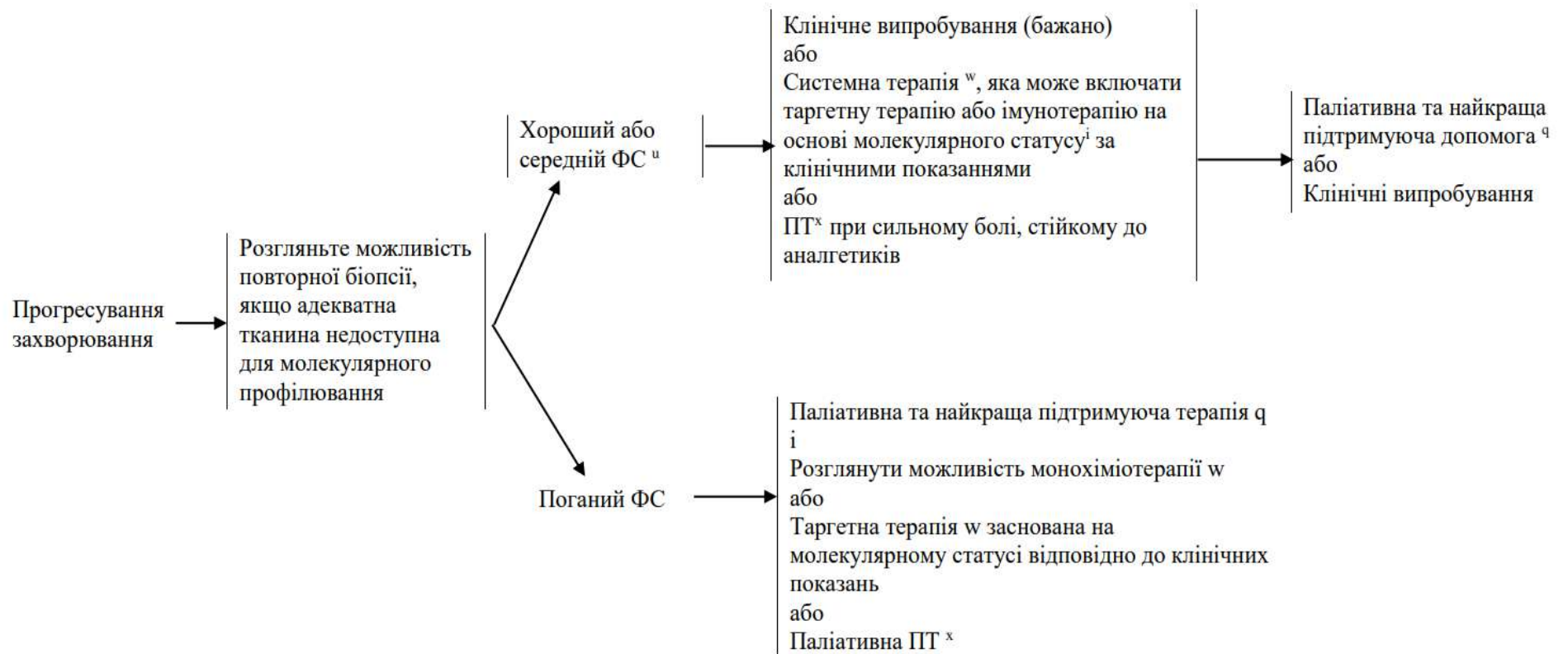


МЕТАСТАТИЧНА ХВОРОБА

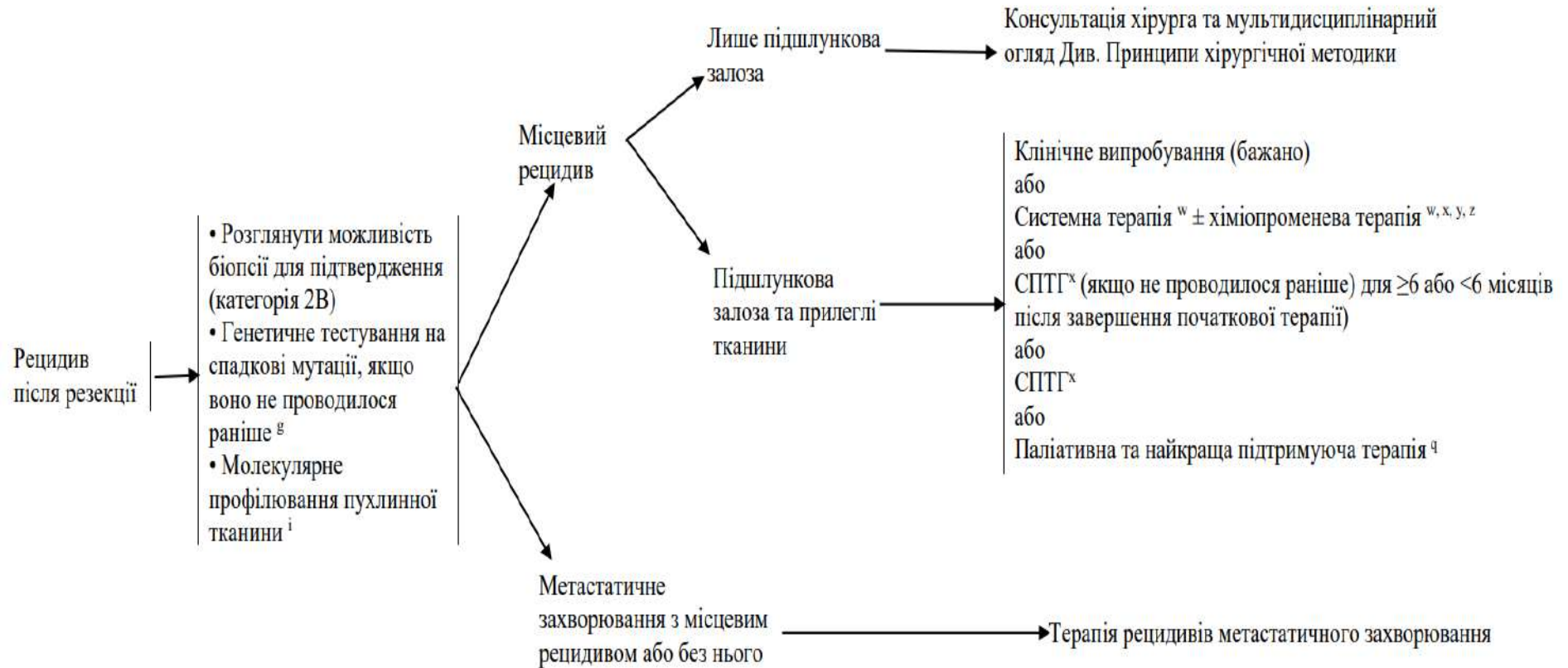


ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

подальша терапія ^v

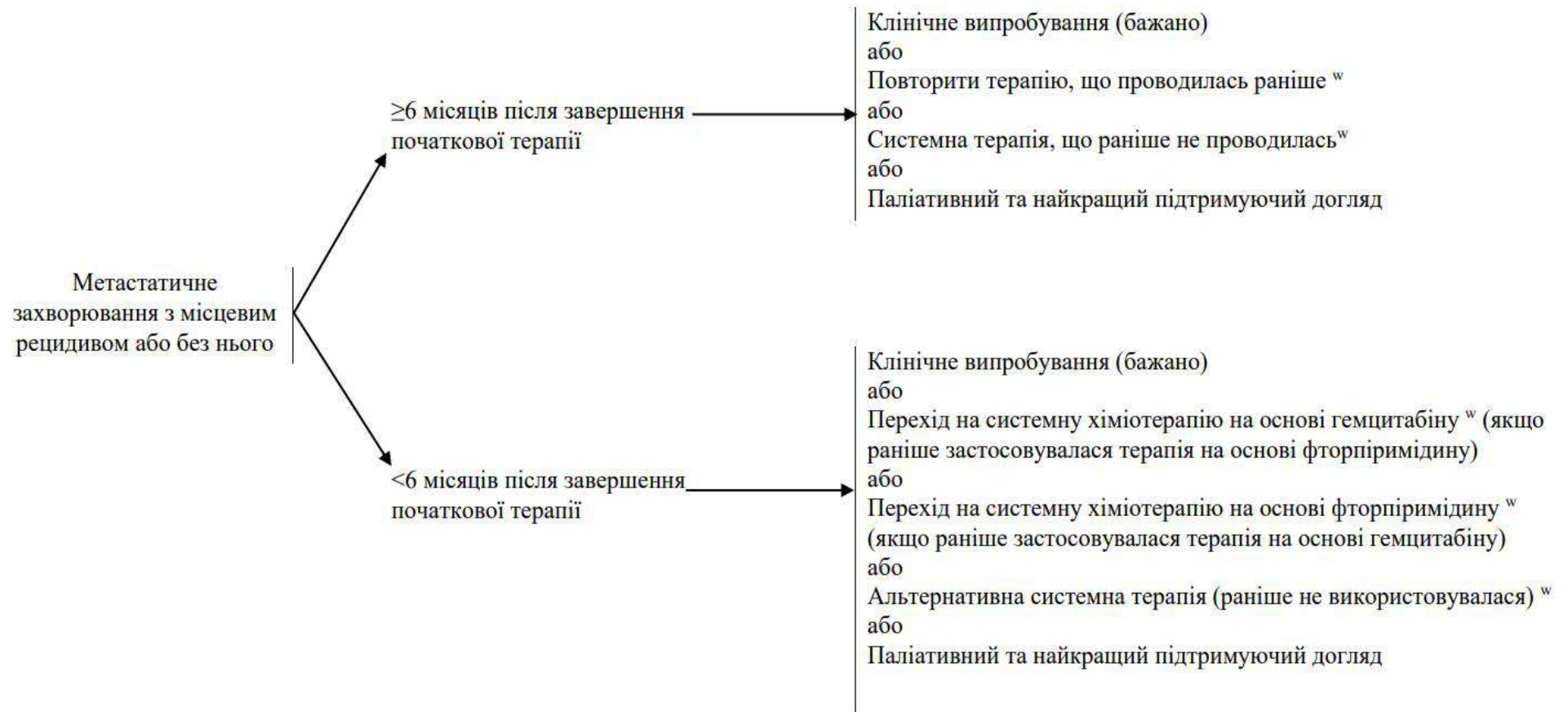


РЕЦИДИВ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ

РЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ^{pp}

МЕТАСТАТИЧНА ХВОРОБА ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ

РЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ



- ^a Мультидисциплінарний огляд повинен розглянути можливість залучення досвіду з діагностичної візуалізації, інтервенційної ендоскопії, медичної онкології, радіаційної онкології, хірургії, патології, геріатричної медицини, генетичного консультування та паліативної допомоги (Принципи паліативної та підтримуючої терапії). Розгляньте консультацію з зареєстрований дієтолог. Див. Рекомендації NCCN щодо онкології літніх людей та Рекомендації NCCN щодо паліативної допомоги.
- ^b Контрастне зображення, якщо немає протипоказань.
- ^c EUS для підтвердження первинного місця ураження; Біопсія під контролем УЗД за наявності клінічних показань.
- ^d ПЕТ/КТ можна розглянути після офіційного протоколу КТ підшлункової залози у пацієнтів із високим ризиком виявлення позапанкреатичних метастазів. Це не є заміною для високоякісної КТ з контрастним підсиленням. Для неоад'ювантної терапії розгляньте ПЕТ/КТ до та після погчатку, щоб оцінити відповідь на системну терапію та змінити стадію. Див. Принципи діагностики, візуалізації та визначення стадії.
- ^e Див. Принципи обструктивної жовтяниці та лікування забору тканин.
- ^f Підвищення СА 19-9 не обов'язково вказує на рак або прогресуючу хворобу. СА 19-9 може бути підвищений в результаті інфекції жовчних шляхів (холангіт), запалення або непрохідності, доброякісної або злоякісної. Крім того, СА 19-9 не виявлятиметься в осіб, негативних на антиген Льюїса (СЕА та СА-125 у пацієнтів без секрету або з нормальним рівнем СА 19-9) (Обговорення).
- ^g Генетичне тестування на спадкові мутації рекомендується для будь-якого пацієнта з підтвердженим раком підшлункової залози з використанням комплексних панелей генів для синдромів спадкового раку. Генетичне консультування рекомендовано пацієнтам із позитивним результатом тесту на патогенну мутацію (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *STK11* та *TP53*) або пацієнтам із сімейним анамнезом раку, особливо підшлункової залози. рак, незалежно від статусу мутації. Обговорення та рекомендації NCCN щодо генетичної/сімейної оцінки високого ризику: молочна залоза, яєчники та підшлункова залоза.
- ^h Якщо можливо, рекомендована біопсія, щоб отримати адекватну тканину для можливих додаткових досліджень.
- ⁱ Для пацієнтів із місцевопоширеним/метастатичним захворюванням, які є кандидатами на протиракову терапію, рекомендовано визначення молекулярного профілю пухлини/соматики для виявлення незвичайних мутацій. Розгляньте спеціальне тестування на наявність потенційно активних соматичних знахідок, включаючи, але не обмежуючись: злиття (*ALK*, *NRG1*, *NTRK*, *ROS1*, *FGFR2* і *RET*), мутації (*BRAF*, *BRCA1/2*, *KRAS* і *PALB2*), ампліфікації (*HER2*), мікросателітна нестабільність (*MSI*), дефіцит репарації невідповідності (*dMMR*) або мутаційний тягар пухлини (*TMB*) за допомогою схваленого FDA та/або валідованого аналізу на основі секвенування наступного покоління (*NGS*). Перевага надається тестуванню пухлинної тканини; однак тестування безклітинної ДНК можна розглянути, якщо тестування пухлинної тканини неможливо. Див. Обговорення та принципи оцінки ризику раку та консультування.
- ^j Див. Критерії визначення статусу резектабельності при діагностиці.
- ^k МРТ високої якості можна замінити КТ
- ^l Існують обмежені докази, щоб рекомендувати конкретні неоад'ювантні режими поза дослідженням, і практики різняться щодо використання хіміотерапії та хіміопроменевої терапії. Перегляньте Принципи системної терапії для прийнятних неоад'ювантних варіантів. Іноді включається подальша хіміопроменева терапія; див. Принципи променевої терапії. Більшість організацій-членів NCCN віддають перевагу неоад'ювантній терапії в центрі великого обсягу або координується через нього.
- ^m Неоад'ювантна системна терапія першої лінії протягом до 6 місяців до або після операції.
- ⁿ Характеристики високого ризику включають результати візуалізації, помітно підвищений рівень СА 19-9, великі первинні пухлини, великі регіональні лімфатичні вузли, надмірну втрату ваги та сильний біль.

- o Див. Принципи хірургічної техніки і патологічного аналізу: орієнтація зразків, гістологічні зрізи та звітність.
- p Див. Принципи діагностики, візуалізації та визначення стадії.
- q Див. Принципи паліативної та підтримуючої терапії.
- r Прогресування захворювання визначається підвищенням СА 19-9 або збільшенням пухлини
- s Перевага надається біопсії під контролем УЗД у центрі з міждисциплінарним досвідом. Якщо біопсія під контролем УЗД неможлива, можна зробити біопсію під контролем КТ.
- t За винятком випадків, коли під час лапароскопії чи лапаротомії не було виконано біліарне шунтування
- u Хороший ФС визначається як ECOG 0-1, з хорошим дренажем жовчі та достатнім споживанням їжі, а проміжний ФС визначається як ECOG 2.
- v Серійне зображення за показаннями для оцінки відповіді на хворобу. Див. Принципи діагностики, візуалізації та визначення стадії.
- w Див. Принципи системної терапії.
- x Принципи променевої терапії.
- y Хіміопроменева терапія повинна бути призначена для пацієнтів, у яких під час системної хіміотерапії не розвивається метастатичне захворювання.
- z Згідно з даними дослідження LAP-07, додавання звичайної хіміопроменевої терапії після монотерапії гемцитабіном не має чітких переваг щодо виживання. Хіміопроменева терапія може покращити місцевий контроль і відстрочити потребу у відновленні терапії (Hammel P, et al. AMA 2016; 315:1844-1853).
- aa Лапароскопія за показаннями для оцінки віддалених захворювань.
- bb За наявності помітного рентгенологічного покращення пацієнта слід направити до великого центру для розгляду питання про хірургічне втручання. Однак первинне вогнище часто не регресує рентгенологічно навіть за умови ефективного лікування. Якщо є рентгенологічна стабільність і помітне клінічне покращення або зниження СА19-9, пацієнта все одно слід направити на обстеження.
- cc Ад'ювантне лікування слід призначати пацієнтам, які адекватно відновилися після операції; В ідеалі лікування слід розпочинати протягом 12 тижнів. Якщо системна хіміотерапія передувє хіміопроменевій терапії, повторне визначення стадії з візуалізацією слід проводити після кожного методу лікування.
- dd Якщо розглядається хіміопроменева терапія через позитивні межі, хіміотерапію слід проводити до застосування хіміопроменевої терапії.
- ee Пацієнти, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію або хіміотерапію, можуть бути кандидатами на додаткову хіміотерапію (або хіміопроменеву терапію, якщо вона не була проведена неоад'ювантно) після операції та мультидисциплінарного огляду. Варіанти ад'ювантної терапії залежать від відповіді на неоад'ювантну терапію та інших клінічних міркувань. Загальна тривалість системної терапії зазвичай становить 6 місяців.
- ff Підвищення СА 19-9 без інших ознак рецидиву захворювання не є чітким показанням до лікування.
- gg Найкраще зарезервовано для пацієнтів, які підтримують хороший PS.
- hh Для отримання додаткової інформації про лікування ізольованих легеневих метастазів див. Обговорення.

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ

- Рішення щодо діагностичної тактики та резектабельності має визначати міждисциплінарна команда в центрі з великим досвідом з посиланням на відповідні високоякісні візуалізаційні дослідження для оцінки ступеня захворювання. Резекції слід проводити в закладах, які щорічно виконують велику кількість (не менше 15–20) резекцій підшлункової залози.

- Високоякісну спеціальну візуалізацію підшлункової залози слід виконати під час звернення (навіть якщо стандартна КТ-візуалізація вже доступна), бажано протягом 4 тижнів після операції та після неоад'ювантної терапії, щоб забезпечити адекватне визначення стадії та оцінку статусу резектабельності. По можливості перед стентуванням слід зробити візуалізацію.

- Візуалізація повинна включати спеціальну КТ підшлункової залози черевної порожнини або МРТ із контрастуванням.

- Мультиспіральна КТ (МСКТ) ангіографія, яка виконується шляхом отримання тонких, переважно субміліметрових, аксіальних зрізів з використанням двофазного панкреатичного протоколу, з контрастуванням у панкреатичній та портовонозній фазах, є найкращим інструментом для візуалізації підшлункової залози. а Охоплення сканування може бути розширено, щоб охопити грудну клітку та таз для повного визначення стадії відповідно до уподобань установи. Мультипланарна реконструкція є кращою, оскільки вона дозволяє точно візуалізувати зв'язок первинної пухлини з мезентеріальною судинною системою, а також виявити субсантиметрові метастатичні відкладення. Див. Протокол МСКТ щодо аденокарциноми підшлункової залози.

- МРТ найчастіше використовується як інструмент вирішення проблем, зокрема для визначення характеристик КТ-невизначених уражень печінки та коли підозрювані пухлини підшлункової залози не видно на КТ або коли неможливо отримати КТ з контрастним підсиленням (як у випадках важкої алергії на йодвмісні внутрішньовенні контрасти [IV]). Ця перевага щодо використання МСКТ як основного інструменту візуалізації в багатьох лікарнях і центрах візуалізації головним чином пов'язана з вищою вартістю та відсутністю широкої доступності МРТ порівняно з КТ. Див. Протокол МРТ аденокарциноми підшлункової залози.

- Рішення щодо статусу резектабельності має прийматися консенсусом на міждисциплінарних зустрічах/обговореннях після отримання спеціального зображення підшлункової залози, включаючи повне визначення стадії. Використання шаблону звіту про радіологічне визначення стадії є кращим для забезпечення повної оцінки та

звітування щодо всіх критеріїв візуалізації, необхідних для оптимального визначення стадії, що покращить процес прийняття рішень^a Див. Шаблон звіту про радіологічне дослідження раку підшлункової залози.

- ПЕТ/КТ можна розглядати після офіційного протоколу КТ підшлункової залози у пацієнтів із високим ризиком^b для виявлення позапанкреатичних метастазів. Це не є заміною для високоякісної КТ з контрастним підсиленням.

- УЗД не рекомендується використовувати як рутинний інструмент для стадії. У деяких випадках УЗД може доповнювати КТ для визначення стадії.

- Біопсія під контролем УЗД є кращою, ніж біопсія під контролем КТ у пацієнтів із неметастатичним захворюванням через кращу ефективність діагностики, безпеку, і потенційно менший ризик перитонеального відсіву порівняно з черезшкірним підходом. Підтвердження злоякісності за допомогою біопсії не вимагається перед хірургічною резекцією, а недіагностична біопсія не повинна відкладати хірургічну резекцію, якщо клінічна підозра на рак підшлункової залози висока.

- Діагностична лапароскопія для визначення стадії для виключення метастазів, які не виявляються під час візуалізації (особливо для уражень тіла та хвоста), використовується в деяких установах перед операцією або неоад'ювантною терапією, або вибірково у пацієнтів із вищим ризиком^b дисемінованого захворювання. Інтраопераційне ультразвукове дослідження може бути використане як допоміжний діагностичний метод під час постановки лапароскопії.

- Позитивна цитологія змивів, отриманих під час лапароскопії або лапаротомії, еквівалентна хворобі M1. Якщо такому пацієнту була зроблена резекція, пацієнта слід лікувати від хвороби M1.

- Для локально поширених/метастатичних захворювань комісія рекомендує серійну КТ із контрастуванням (портовенозна фаза або спеціальний протокол підшлункової залози, якщо операція все ще передбачається) або МРТ із контрастуванням відомих ділянок захворювання для визначення терапевтичної користі. Однак визнано, що пацієнти можуть клінічно продемонструвати прогресуюче захворювання без об'єктивних рентгенологічних доказів прогресування захворювання.

- Останні ретроспективні дослідження свідчать про те, що характеристики візуалізації можуть не бути надійним показником резектабельності у погранично резектабельних та місцеворозповсюджених пацієнтів, які отримували неоад'ювантну терапію. Визначення резектабельності та хірургічної терапії слід проводити на індивідуальній основі в міждисциплінарних умовах (див. Обговорення для посилань).

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ МСКТ протокол аденокарциноми підшлункової залози^c

Параметри	Опис
Тип візуалізації	Спіральна (бажано 64-зрізовий мультidetекторний сканер або більше) <i>Коментар робочої групи: але не менше 16-зрізовий мультidetекторний сканер</i>
Товщина зрізу	Найтонший (<3 мм). Бажано субміліметровий (0,5–1 мм) (за можливості) <i>Коментар робочої групи: рекомендована товщина зрізу 1 мм і менше</i>
Інтервал	Дорівнює товщині зрізу (без зазорів)
Пероральна контрастна речовина	Нейтральна контрастна речовина (позитивна пероральна контрастна речовина може спотворити перетворені зображення у тривимірній [3D] проекції та проекції максимальної інтенсивності)
Внутрішньовенна контрастна речовина	Йодовмісні контрастні речовини (бажано у високій концентрації (>300 мг/мл)) зі швидкістю введення 3–5 мл/сек. Контрастну речовину в нижчій концентрації можна використовувати при низьких налаштуваннях Кв. <i>Коментар робочої групи: Для досягнення КТ високої якості бажана концентрація не менше 350мг/мл, об'єм адаптований до ваги пацієнта (бажаний розрахунок 0.75-1.0 г йоду на 1 кг маси), тривалість ін'єкції 25-30 сек. [664,665]</i>
Час отримання зображень	Паренхіматозна фаза через 40–50 секунд і портална фаза через 65–70 секунд після початку введення контрастної речовини <i>Коментар робочої групи: нативна фаза опціональна - для виявлення кальцинатів підшлункової залози та конкрементів протоків.</i>
Реконструкція та відображення	- Аксіальні зображення та багатоплощинні переформатування (у коронарній та сагітальній площині відповідно до процедур, встановлених у межах установи) при реконструкції з інтервалом 2–3 мм - Проекція максимальної інтенсивності або 3D-об'ємний товстий зріз для оцінки стану судин (артерій та вен)

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ
Протокол МРТ аденокарциноми підшлункової залози^d

Послідовність	Площина	Товщина зрізу
T2-зважена, одноімпульсне швидке спі́н-ехо (SSFSE)	Коронарна +/- аксіальна	<6 мм
T1-зважена, градієнтне ехо у фазу та протифазу (GRE)	Аксіальна	<6 мм
T2-зважена, з усуненням сигналу від жиру, швидке спі́н-ехо (FSE)	Аксіальна	<6 мм
Дифузійно-зважена томографія (DWI)	Аксіальна	<6 мм
До та після внутрішньовенного введення контрастної речовини (гадолінію^e) 3D T1-зважена, з усуненням сигналу від жиру, градієнтне ехо (у панкреатичній, порталній та рівноважній фазах)	Аксіальна	Найтонша з можливих 2–3 мм (4–6 мм у разі перекриття)
T2-зважена магнітно-резонансна панкреатохолангіографія (оптимально 3D, швидке спі́н-ехо зі швидкою релаксацією (FRFSE))	Коронарна	<3 мм

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ ШАБЛОН РАДІОЛОГІЧНОГО ЗВІТУ ПРО РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ^c

Морфологічна оцінка

Зовнішній вигляд утворення (у панкреатичній паренхіматозній фазі)	☐ Гіподенсивне (гіповаскулярне)	☐ Ізоденсивне	☐ Гіперденсивне
Розмір (максимальний осьовий розмір в сантиметрах)	☐ Вимірюваний (см)	☐ Невимірюваний (ізоденсивні пухлини)	
Локалізація	☐ Голівка/гачкоподібний відросток (праворуч від ВБВ)	☐ Перешийок (перед злиттям ВБВ/ВВ)	☐ Тіло/хвіст (ліворуч від ВБВ)
Звуження/обрив вірсунгової протоки з престенотичним розширенням чи без	☐ Так	☐ Ні	
Звуження/обрив загальної жовчної протоки з престенотичним розширенням чи без нього	☐ Так	☐ Ні	

**ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ
ШАБЛОН РАДІОЛОГІЧНОГО ЗВІТУ ПРО РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ^c**

Оцінка стану артерій				
Контакт з верхньою брижовою артерією (ВБА)	☐ Так	☐ Ні		
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤180	☐ >180		
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤180	☐ >180		
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні		
Поширення до першої гілки ВБА	☐ Так	☐ Ні		
Контакт з черевним стовбуром	☐ Так	☐ Ні		
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤180	☐ >180		
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤180	☐ >180		
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні		
Контакт із ЗПА	☐ Так	☐ Ні		
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤180	☐ >180		
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤180	☐ >180		
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні		
Поширення на черевний стовбур	☐ Так	☐ Ні		
Поширення до біфуркації правої/лівої печінкової артерії	☐ Так	☐ Ні		
Артеріальний варіант	☐ Так	☐ Ні		
Варіантна анатомія	☐ Додаткова права печінкова артерія	☐ Переміщена права печінкова артерія	☐ Переміщена загальна печінкова артерія	☐ Інші (відходження переміщеної або додаткової артерії)
Контакт з варіантними судинами	☐ Так	☐ Ні		
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤180	☐ >180		
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤180	☐ >180		
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні		

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ ШАБЛОН РАДІОЛОГІЧНОГО ЗВІТУ ПРО РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ^c

Оцінка стану вен			
Контакт з головним стовбуром ворітної вени ВВ	☐ Так	☐ Ні	☐ оклюзія повна
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤ 180	☐ > 180	
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤ 180	☐ > 180	
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні	
Контакт з верхньою брижовою веною ВБВ	☐ Так	☐ Ні	☐ оклюзія повна
Ступінь контакту солідної пухлини та м'яких тканин	☐ ≤ 180	☐ > 180	
Ущільнення перивазальної жирової клітковини	☐ ≤ 180	☐ > 180	
Фокальне звуження судин або нерівність контурів	☐ Так	☐ Ні	
Поширення ВБА	☐ Так	☐ Ні	
Інше			
Тромб у вені (пухлина, непухлинний)	☐ Так ☐ ВВ ☐ ВБВ ☐ Селезінкова вена	☐ Ні	
Венозні колатералі	☐ Так ☐ Навколо головки підшлункової залози ☐ Ворота печінки ☐ Корінь брижі ☐ Лівий верхній квадрант	☐ Ні	

ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ, ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ТА СТАДІЮВАННЯ ШАБЛОН РАДІОЛОГІЧНОГО ЗВІТУ ПРО РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ^c

Оцінка позапанкреатичних ділянок		
Ураження печінки	☐ Присутні ☐ Підозрювані ☐ Недиференційовані ☐ Скоріше доброякісні	☐ Відсутні
Очеревинні або сальникові вузлики	☐ Так	☐ Ні
Асцит	☐ Так	☐ Ні
Підозрювані лімфатичні вузли	☐ Так ☐ Ворота печінки ☐ Черевний стовбур ☐ Ворота селезінки ☐ Параортальні ☐ Аортокавальні ☐ Інші _____	☐ Ні
Інше позапанкреатичне захворювання (інвазія прилеглих структур)	☐ Так • Залучені органи: _____	☐ Ні
Висновок		
	Розмір пухлини: _____	Локалізація пухлини: _____
Контакт з судинами	☐ Так • Уражена судина: _____ • Ступінь поширення: _____	☐ Ні
Метастази	☐ Так (локалізація) _____	☐ Ні

ПРИНЦИПИ МЕХАНІЗМУ ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ТА ОТРИМАННЯ ТКАНИН

Жовчовивідний дренаж Дренування жовчовивідних протоків (біліарна декомпресія).

- Дренування жовчовивідних протоків не є рутинним методом перед плановим оперативним втручанням. Однак це рішення краще приймати за участі міждисциплінарної команди.
- При наявності обтураційної жовтяниці найкращою практикою є голкова біопсія під контролем ЕУД та ЕРХПГ для встановлення ендобіліарного стенту під час одного сеансу наркозу.
- Дренування жовчовивідних протоків перед операцією може бути розглянутий для:
 - Симптоматичного холангіту/лихоманки
 - Вираженої симптоматичної жовтяниці (сильний свербіж)
 - Якщо операція відкладається з будь-якої причини, включаючи неоад'ювантну терапію
- Дренування жовчовивідних протоків найкраще здійснювати саме ендоскопічним методом (ендобіліарне стентування).
- При неінформативності ЕРХПГ слід розглянути повторну спробу в центрі з великим досвідом обстеження.
- При неможливості встановлення ендобіліарного стенту ендоскопічно необхідно розглянути варіант дренування/стентування шляхом черезшкірної черезпечінкової холангіостомії. В якості альтернативи можна розглянути жовчовивідних протоків під контролем ЕУД у центрі з великим досвідом обстеження.
- Розміщення металевго стенту, що самостійно розправляється (SEMS) є кращим за пластиковий стент.
- При відсутності патогістологічного підтвердження, слід розглянути варіант стентування повністю покритим SEMS, оскільки ці стенти можна видалити або замінити.
- Якщо необхідно повторити ЕУД з метою біопсії, повністю покритий металевий стент можна видалити з метою кращої візуалізації ділянки ураження SEMS можна замінити після біопсії.
- Після підтвердження патогістологічного діагнозу, краще використовувати постійний SEMS (частково покритий або не покритий), тому що відсоток міграції такого стенту нижче.
- Стент для дренування жовчовивідних протоків має бути настільки короткими, наскільки це можливо.
- Покази для встановлення стенту в панкреатичний протік обмежені, наприклад коли має місце панкреатит з обструкцією протоки підшлункової залози, викликана не новоутвореннями та відповідно виключає інші види лікування.
- Пластикові біліарні стенти можна розглянути для паліативної допомоги у пацієнтів із прогнозованою тривалістю життя менше 3 місяців.

Коментар робочої групи: Окрім сильного свербіжу до вираженої симптоматичної жовтяниці, може також бути віднесена тривала виражена гіпербілірубінемія зі значним підвищенням трансаміназ. Серед усіх методів біліарної декомпресії, пріоритезація від більш пріоритетного до менш пріоритетного відбувається таким чином: ендобіліарне стентування - черезшкірне черезпечінкове стентування/дренування - холецистостома під УЗ-контролем - лапароскопічна холецистостомія - відкрита або лапароскопічна холецистостомія - відкрите дренивання печінкового протоку. При недоступності SEMS стентування припустимо виконувати пластиковими стентами, приймаючи до уваги їх відносно короткий термін ефективної дії (від 2 до 4 місяців). Встановлення двох пластикових стентів паралельно може продовжити термін їх ефективної дії.

Отримання тканин

- Пункційна біопсія під контролем ЕУД є кращим способом отримання тканини для діагностики протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ).
- Бажано використовувати голку для ЕУД останнього покоління («основну»).
- Біопсія під контролем КТ або УЗД є методом вибору при ураженнях печінки з підозрою на метастазування.
- Бажаною ціллю для біопсії має бути ураження, яке забезпечить верифікацію найвищої стадії (наприклад метастатичне ураження).
- При метастатичній ПАПЗ бажано отримати достатньо біопсійного матеріалу для аналізу (секвенування наступного покоління).
- Для всіх пункційних біопсій, якщо це безпечно та технічно можливо, необхідно набирати матеріал на два стовпчика тканини більше ніж звичайно для майбутнього аналізу NGS, за необхідності.

- a. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Шаблон радіологічного звіту про протокову аденокарциному підшлункової залози: консенсусна заява Товариства абдомінальної радіології та Американської асоціації підшлункової залози. Радіологія 2014; 270: 248-260
- b. Показники пацієнтів із високим ризиком можуть включати прикордонну операбельну хворобу, помітно підвищений рівень СА 19-9, великі первинні пухлини або великі регіонарні лімфатичні вузли.
- c. Адаптовано з: Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Шаблон радіологічного звіту про протокову аденокарциному підшлункової залози: консенсусна заява Товариства абдомінальної радіології та Американської асоціації підшлункової залози. Радіологія 2014; 270: 248-260.
- d. Шерідан М.Б., Уорд Дж., Гатрі Дж.А. та ін. Динамічне контрастне МРТ-зображення та двофазна спіральна КТ у передопераційній оцінці підозри на рак підшлункової залози: порівняльне дослідження з аналізом робочих характеристик приймача. AJR Am J Roentgenol 1999; 173: 583-590.
- e. Непосилене МРТ можна отримати у випадках ниркової недостатності або протипоказання до внутрішньовенного контрастування гадолінієм, якщо посилене КТ неможливо отримати через серйозну алергію на йодсодержащий контраст
- f. Див. Принципи хірургічної техніки

КРИТЕРІЇ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ СТАТУС РЕЗЕКТАБІЛЬНОСТІ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ^a

Рішення щодо резектабельного статусу слід приймати шляхом консенсусу на нарадах/обговореннях за участю фахівців різних дисциплін - мультидисциплінарних команд (надалі - Команд).

Статус резектабельності пухлини	Артерії	Вени
Резектабельна	Відсутність контакту між пухлиною та артерією (черевним стовбуром (ЧС), верхньою брижовою артерією (ВБА) або загальною печінковою артерією (ЗПА)).	Відсутність контакту пухлини з верхньою брижовою веною (ВБВ) або ворітною веною (ВВ) або контакт $\leq 180^\circ$ без нерівності контурів вени.
Гранично-резектабельна^b	<u>Головка/гачкоподібний відросток ПЗ:</u> - Контакт між солідною пухлиною та ЗПА без розширення до ЧС або біфуркації печінкової артерії, що дозволяє безпечно та повно виконати резекцію та реконструкцію. - Контакт між пухлиною та ВБА на $\leq 180^\circ$. - Також, у відповідних випадках, слід відзначити контакт між пухлиною та варіантною артеріальною анатомією (наприклад: додаткова права печінкова артерія, аберантна права печінкова артерія, аберантна ЗПА та відходження аберантної або додаткової артерії) та наявність і ступінь контакту з пухлиною, оскільки це може вплинути на планування хірургічного втручання. <u>Тіло/хвіст підшлункової залози:</u> - Контакт між солідною пухлиною та ЧС на $\leq 180^\circ$. - Контакт між солідною пухлиною та ЧС на $\leq 180^\circ$ без залучення аорти та з інтактною і неуразеною гастродуоденальною артерією, що дозволяє виконати модифіковану операцію Appleby	- Контакт солідної пухлини з ВБВ або ВВ на $>180^\circ$, контакт на $\leq 180^\circ$ з нерівністю контурів вени або тромбозом вени, при цьому візуалізується дистальний та проксимальний краї судини, що дозволяє безпечно та в повному обсязі виконати резекцію та реконструкцію вени. - Контакт солідної пухлини з нижньою порожнистою веною.
Місцевопоширена^{b,c}	<u>Головка/гачкоподібний відросток:</u> - Контакт між пухлиною та ВБА на $>180^\circ$. - Контакт між солідною пухлиною та ЧС на $>180^\circ$. <u>Тіло/хвіст ПЗ:</u>	Неможливість реконструкції ВВ/ВБВ через ураження або оклюзію пухлиною до мілких вен (може бути наслідком

	– Контакт між пухлиною та ВБА або ЧС на $>180^\circ$. – Контакт солідної пухлини з ЧС та залученням аорти.	ураження пухлиною або тромбозу).
--	--	----------------------------------

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови Команди мають складатися із спеціалістів, які працюють у центрах, де відбувається не менше 15-20 резекцій підшлункової залози на рік, а саме: онколог, онкохірург, радіолог, лікар з променевої терапії, патологоанатом.

- a. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Шаблон радіологічного звіту про протокову аденокарциному підшлункової залози: консенсусна заява Товариства абдомінальної радіології та Американської асоціації підшлункової залози. Радіологія 2014; 270: 248-260
- b. Контакт із солідною пухлиною може бути замінений підвищеною туманною щільністю/сплетенням жиру, що оточує навколопанкреатичні судини (як правило, спостерігається після неoad'ювантної терапії); про це слід повідомити при постановці та подальшому скануванні.
- c. Віддалені метастази (включаючи метастази в нерегіонарні лімфатичні вузли), незалежно від анатомічної резектабельності, означають захворювання, яке не слід лікувати за допомогою попередньої резекції.

КРИТЕРІЇ ДЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ПІСЛЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ^{d-i}

- Рішення щодо статусу резектабельності слід приймати шляхом консенсусу на нарадах/обговореннях за участю фахівців різних дисциплін - мультидисциплінарних
- Наше розуміння цінності неоад'ювантної терапії розвивається. Медична технологія розширює межі для резекції, але ми все ще не зрозуміло, чи може це призвести до покращення лікування.

Після неоад'ювантної терапії:

- Можливість резекції розглядається лише за відсутності ознак метастатичного захворювання.
- Може спостерігатися незначне збільшення об'єму периваскулярних м'яких тканин, але це не повинно бути протипоказанням до експлоративної операції.
- Після очевидного місцевого прогресування під час неоад'ювантної терапії експлоративну операцію слід виконувати лише після ретельного обговорення з членами Команди, враховуючи вплив агресивних характеристик пухлини.
- У пацієнтів, у яких спочатку виявлено резектабельне чи гранично-резектабельне захворювання, слід виконати експлоративну операцію, якщо у них рівень СА 19-9 стабільний або знижений, а рентгенографічні дані не вказують на очевидне прогресування.
- Пацієнтам з гранично-резектабельними пухлинами експлоративна операція показана за умови ураження або тромбу у ВБВ/ВВ та наявності відповідної прохідної судини для реконструкції судин, розташованої проксимально та дистально відносно місця ураження.
- Що стосується гранично-резектабельних пухлин, що вражають головку/гачкоподібний відросток підшлункової залози, помірне збільшення об'єму м'яких тканин навколо ВБА/ЗПА/варіантної анатомії артерії (заміщуючої правої печінкової артерії або ЗПА, ЧС, гастродуоденальної артерії або аорти) не слід вважати протипоказанням до експлоративної операції на тлі інших ознак клінічного покращення (тобто покращення таких показників, як функціональний статус, біль, відчуття швидкого насичення, маса тіла/нутритивний статус).
- Що стосується пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням (МПЗ), можливість експлоративної операції для резекції слід розглянути за умови зниження рівня СА 19-9 на >50% та клінічного покращення (тобто покращення таких показників як функціональний статус, біль, відчуття швидкого насичення, маса тіла/нутритивний статус), що вказує на відповідь на терапію. У разі МПЗ пацієнтів слід попередити, що довгострокова користь (тобто шанс на одужання) невідома. Випадками МПЗ завжди мають займатись фахівці у вузькоспеціалізованих центрах.
- Слід зазначити, що для всіх клінічних стадій рентгенологічні дані можуть бути стабільними, незважаючи на різке зниження рівня СА 19-9.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОЇ ТЕХНІКИ

Метою хірургічного втручання при аденокарциномі підшлункової залози є онкологічне видалення первинної пухлини та регіонарних лімфовузлів.

Ретельне інтраопераційне визначення стадії має виключити метастази в очеревину, печінку та віддалені лімфатичні вузли, а резекцію первинної пухлини слід проводити лише за відсутності віддалених захворювань. Хірургічне втручання повинно проводитися ефективно, оптимізуючи якість життя та вартість. Необхідна хірургічна процедура залежить від розташування первинної пухлини та зв'язку з кровоносними судинами. Тому КТ підшлункової залози є критично важливим для передопераційного планування.

Розгляньте аналіз замороженого зрізу перешийка підшлункової залози та жовчної протоки. Щоб уникнути артефакту припікання, який може заплутати заморожений зріз, оцініть перешийок підшлункової залози та жовчновивідний проток під час операції за допомогою замороженого зрізу приблизно на 5 мм від краю перерізу. Якщо пухлина розташована в межах 5 мм від країв, розгляньте подальше висічення підшлункової залози та жовчновивідної протоки, щоб забезпечити принаймні 5 мм просвіту.

При аденокарциномах головки підшлункової залози виконується панкреатодуоденектомія (процедура Уїппла). При аденокарциномах тіла та хвоста підшлункової залози виконують дистальну панкреатектомію з одноблочною спленектомією.

Панкреатодуоденектомія (методика Уїппла)

Цілі хірургічної екстирпації аденокарциноми підшлункової залози зосереджені на досягненні резекції R0, оскільки негативні краї пов'язані із поганим довгостроковим виживанням.[1, 2] Досягнення негативних країв резекції має базуватись на ретельній периваскулярній дисекції ураження під час операції, визначенні необхідності резекції та/або реконструкції судин, а також потенційній необхідності резекції органів позапанкреатичної локалізації. Звичайно, особливості раку можуть не дозволити резекцію R0 навіть при найретельнішій операції.

Крім того, скелетизація бічних, до рівня адвентиції максимізує

- Медіальне розсічення уражень головки підшлункової залози найкраще досягається шляхом повної мобілізації ВВ і ВБВ з гачкоподібного відростка (за умови відсутності ознак пухлинної інфільтрації). Скелетування латеральних, задніх і передніх меж ВБА до рівня адвентиційної оболонки максимізує кількість резектованої тканини та ймовірність отримання чистого радіального краю резекції.^{3,4}
- За відсутності чіткої венозної оклюзії, відзначеної під час передопераційної візуалізації, може знадобитись бічна

венорафія (клиноподібна резекція/крайова резекція) або повна (циркулярна) резекція та реконструкція ВВ або ВБВ для досягнення резекції R0, але це часто незрозуміло, поки не відбудеться виділення перешийка ПЗ. Фіксація карциноми до бічної стінки ВВ не є рідкісним явищем і вимагає ретельної дисекції для звільнення вени від головки ПЗ (за можливості). Диференціювати інфільтрацію пухлини в стінку вени від десмоплазії, пов'язаної з пухлиною, часто неможливо. Досліджено вільне використання часткової або повної резекції вени при підозрі на інфільтрацію вени під час ПДР.

- Хоча, очевидно, необхідно отримати додаткові дані щодо резекції артерій, розумне використання цієї техніки у дуже відібраних популяціях видається доцільним.

Хірургія локально рецидивуючої аденокарциноми протоки підшлункової залози^{5,6}

Рак підшлункової залози може рецидивувати у вигляді локального, регіонарного або віддаленого рецидиву. Місцевий рецидив зазвичай визначається як ізоляція до ложа краю підшлункової залози, залишку підшлункової залози або кореня брижі. Існує потенційна користь від повторної резекції для рецидивів протокової аденокарциноми підшлункової залози у окремих пацієнтів.

Цих пацієнтів слід ретельно обстежити в багатопрофільній клініці, де після детальної оцінки повторного визначення стадії може бути сформульований план мультимодальної терапії, що включає неоад'ювантну хіміотерапію, можливу ЛТ і можливу хірургічну резекцію.

Дистальна панкреатектомія з одночасною спленектомією

Цілі лівобічної резекції подібні до цілей ПДР, хоча їх часто важче досягти через поширену стадію, на якій виявляють більшість цих видів раку. За клінічними показаннями рекомендується площина розтину спереду від надниркової залози або резекція лівого наднирника єдиним блоком з площиною розтину позаду фасції Герота.

- Дистальна резекція підшлункової залози R0 при аденокарциномі вимагає видалення органів, окрім селезінки, єдиним блоком у 40% пацієнтів.^{7,8}
- Подібно до ПДР за Уіпплом, латеральну венорафію, висічення та реконструкцію вени та дисекцію до рівня адвентиції черевного стовбура та ВБА слід виконувати, якщо можна досягти повного кліренсу пухлини.^{7,9}
- Збереження селезінки не показано при аденокарциномі.

Лікування уражень перешийка

Особливо тяжко піддаються лікуванню аденокарциноми перешийка підшлункової залози. Ракові пухлини перешийка

підшлункової залози розташовані спереду від верхніх брижових судин і ВВ. Залежно від ступеня ураження для резекції R0 може знадобитися ПДР ліворуч від ВБВ (розширена панкреатодуоденектомія), резекція підшлункової залози, що поширюється праворуч від ВБВ (розширена дистальна панкреатектомія) або тотальна панкреатектомія.¹⁰

Точний ступінь ураження часто неможливо визначити до хірургічного втручання; тому хірург повинен бути готовим до прийняття складних рішень під час операції. Складність хірургічного втручання при аденокарциномах перешийка підшлункової залози ускладнюється частим залученням ВБВ/ВВ.^{10,11} Хірурги, які оперують аденокарциноми перешийка підшлункової залози, повинні передбачити можливе ураження ВБВ/ВВ і бути готовими до його коригування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bilimoria, K. Y., Talamonti, M. S., Sener, S. F., et al. (2008). Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(4), 510–519. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.06.330>
2. Winter, J. M., Cameron, J. L., Campbell, K. A., et al. (2006). 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 10(9), 1199–1210. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2006.08.018>
3. Yeo, T. P., Hruban, R. H., Leach, S. D., et al. (2002). Pancreatic cancer. *Current Problems in Cancer*, 26(4), 176–275. <https://doi.org/10.1067/mcn.2002.129579>
4. Nakeeb, A., Lillemoe, K. D., & Grosfeld, J. L. (2004). Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chirurgica*, 59(2), 151–163.
5. Moletta, L., Serafini, S., Valmasoni, M., et al. (2019). Surgery for recurrent pancreatic cancer: Is it effective? *Cancers*, 11(7), 991. <https://doi.org/10.3390/cancers11070991>
6. Serafini, S., Sperti, C., Friziero, A., et al. (2021). Systematic review and meta-analysis of surgical treatment for isolated local recurrence of pancreatic cancer. *Cancers*, 13(6), 1277. <https://doi.org/10.3390/cancers13061277>
7. Shoup, M., Conlon, K. C., Klimstra, D., et al. (2003). Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(7), 946–952. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(03\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(03)00091-4)
8. Christein, J. D., Kendrick, M. L., Iqbal, C. W., et al. (2005). Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 9(7), 922–927. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.05.005>
9. Strasberg, S. M., Linehan, D. C., & Hawkins, W. G. (2007). Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: Ability to obtain negative tangential margins. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(2), 244–249. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.10.018>
10. Hirono, S., Kawai, M., Okada, K., et al. (2016). Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. *Surgery*, 159(2), 426–440. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.023>
11. Strasberg, S. M., Sanchez, L. A., Hawkins, W. G., et al. (2012). Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: The “Whipple at the Splenic Artery (WATSA)” procedure. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(6), 1048–1054. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1873-y>

ПАТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ: ОРІЄНТАЦІЯ ЗРАЗКУ, ГІСТОЛОГІЧНІ ЗРІЗИ ТА СУПУТНЄ ЗВІТУВАННЯ

Основною метою аналізу зразка підшлункової залози є визначення патологічної стадії пухлини шляхом оцінки типу, ступеня, розміру та ступеня раку.

Зразок Уіппла¹

Орієнтація зразка: в орієнтації зразка та маркуванні беруть участь як патологоанатом, так і хірург, оскільки це допоможе забезпечити точну оцінку розміру та ступеня пухлини. Має бути або прямий зв'язок між хірургом і патологом для правильної орієнтації та ідентифікації країв, або хірург повинен ідентифікувати важливі краї за допомогою чітко зрозумілого та задокументованого методу (наприклад, написаного внаправленні); наприклад: слід позначити дистальний і проксимальний краї ВБВ та ВБА, а також край загальної жовчної протоки (ЗЖП).

•Краї

➤ Визначення полів і уніфікованість номенклатури мають вирішальне значення для точної звітності.

- ❖ **Край ВБА (ретроперитонеальний край/край гачкоподібного відростка):** найважливішим краєм є м'які тканини, що безпосередньо прилягають до ВБА (на 3–4 см). Цей край часто називають «ретроперитонеальним краєм» або «заднім краєм», але його також називають «краєм гачкоподібного відростка» або «брижовим краєм». Зовсім недавно цей край назвали «краєм ВБА», щоб назва корелювала з його розташуванням на зразку. Радіальні, а не анфасні, розрізи цього краю більш очевидно демонструють, наскільки близько до цього краю наближається пухлина. Слід маркувати край гачкоподібного відростка. Крайову тканину гачкоподібного відростка краще не відправляти в анфасному положенні, а слід зрізати частину тканини перпендикулярно до мітки і відправити повний зразок на гістологічне дослідження.
- ❖ **Краї ВВ:** якщо до хірургічного зразка додається часткова або повна резекція вени єдиним блоком, її слід маркувати окремо. Анфасні краї проксимального та дистального кінців вени слід відправляти окремо як «проксимальний край ВВ» та «дистальний край ВВ». Також слід відправити зріз, що демонструє інвазію пухлини в стінку вени. За можливості цей зріз повинен охоплювати всю товщину стінки вени, демонструючи глибину пухлинної інвазії, оскільки було встановлено, що це має прогностичну цінність.²
- ❖ **Край перешийка ПЗ (трансекція):** анфасний зріз перерізаного перешийка ПЗ. Важливо зафіксувати орієнтацію зрізу відносно справжнього краю (наприклад, лицевою частиною вниз, щоб початковий зріз у блоці представляв справжній край, або лицевою частиною вгору, щоб початковий зріз представляв поверхню, протилежну справжньому краю).

- ❖ **Край ЗЖП:** це анфасний зріз кінця жовчної протоки. Необхідно видалити зріз з невідкритої протоки та зафіксувати орієнтацію зрізу відносно справжнього краю (наприклад, лицевою частиною вниз, щоб початковий зріз у блоці представляв справжній край, або лицевою частиною вгору, щоб початковий зріз представляв поверхню, протилежну справжньому краю).
- Інші краї, проаналізовані у зразках, отриманих під час ПДР, включають проксимальний (шлунковий або кишковий) та дистальний кишковий краї (анфасні зрізи).
- Разом ці краї та поверхні тканини ПЗ становлять циркулярну поверхню зразка. Позначення конкретних країв та поверхонь різнокольоровими чорнилами дозволить розпізнати їх під мікроскопом.
- Інші циркулярні поверхні
 - **Задня поверхня (не край ВБА):** ця поверхня складається із задньої каудальної частини головки ПЗ, яка не є частиною краю ВБА і вкрита пухкою сполучною тканиною. Радіальні, а не анфасні, зрізи цієї поверхні більш очевидно демонструють, чи вражена вона пухлиною. У деяких випадках ця поверхня вже може бути включена в зрізи краю ВБА.
 - **Головний стовбур ворітної вени:** також відома як поверхня судинної борозни (а в попередніх версіях настанов вказана як край борозни ворітної вени), це борозна з гладкою поверхнею на задньо-медіальній поверхні головки ПЗ, яка спирається на ВБВ. Радіальні, а не анфасні, зрізи цієї поверхні більш очевидно продемонструють, чи вражена вона пухлиною, а також покажуть відстань пухлини від поверхні. Як і для задньої поверхні (без краю ВБА), в деяких випадках ця поверхня може бути включена в ті самі зрізи, що і край ВБА.
 - **Передня поверхня:** передня поверхня не є справжнім краєм, але її ідентифікація та реєстрація, у разі позитивного статусу, можуть передвіщати ризик місцевого рецидиву, і тому настійно рекомендуються, але наразі не є обов'язковими³⁻⁶. У деяких випадках, коли передня поверхня прилягає до інших структур, з яких виконують її хірургічну дисекцію чи зріз, її слід розглядати як додатковий циркулярний край, для якого слід зареєструвати найближчу відстань від пухлини.
- Гістологічний зріз
 - Підхід до гістологічного розділення визначається унікальними характеристиками пухлини, але також на нього впливають уподобання установи, знання та досвід. Варіанти включають аксіальне, дво- або багатоклапанне нарізання та перпендикулярне нарізання. Деякі експерти в цій галузі розрізають підшлункову залозу навпіл уздовж зондів, розміщених у жовчних і панкреатичних протоках, а потім послідовно розрізають уздовж кожної половини підшлункової залози.

- Аксіальний розріз забезпечує загальну оцінку епіцентру пухлини відносно ампули, жовчної протоки, дванадцятипалої кишки та підшлункової залози, а також усіх периферичних тканин підшлункової залози, згаданих вище.
- Немає єдиного правильного способу розтину зразка Уіпла. Однак знання клінічно підозрюваного ураження допомагає у виборі найкращого методу розтину для обстеження та відповідної характеристики ураження. Найважливішими аспектами розтину є чітка та точна оцінка країв, розміру пухлини та зв'язку з відповідними структурами, такими як поверхні підшлункової залози, краї, жовчна протока, головна протока підшлункової залози та дванадцятипала кишка.
- Згідно з чинним протоколом CAP наявність пухлини на краю резекції або в межах 1 мм від нього вважається позитивним краєм³⁻⁷, хоча ця рекомендація базується насамперед на екстраполяції даних щодо аденокарциноми прямої кишки. Наразі немає остаточних доказів того, що є належним краєм у зразках резекції РПЗ. Його стандартизоване визначення дозволить краще стратифікувати пацієнтів для отримання ад'ювантної терапії після хірургічної екстирпації. Наприклад, якщо кліренс менше ніж 1 мм асоціюється з неприпустимо високою частотою місцевого рецидиву, слід ретельно розглянути можливість післяопераційної ПТ, якщо її не було призначено до операції. Кліренс пухлини слід реєструвати з точністю до міліметра для всіх країв, до яких наближається пухлина (в межах 1,0 см або менше від пухлини). Це можна зробити шляхом позначення у мм (наприклад, «2 мм») або см (наприклад, «0,2 см»). Для країв, віддалених від пухлини (>1,0 см від пухлини), кліренс пухлини можна реєструвати з точністю до сантиметра. Прилеглі органи, видалені разом зі зразком єдиним блоком, потребують серії зрізів для оцінки не тільки самого поширення, але й метастатичних уражень. Необхідно отримати один зріз, у якому спостерігається пряма інвазія в орган та/або окремі метастатичні ураження.
- Дистальна панкреатектомія
 - При лівосторонніх резекціях оцінюють перипанкреатичні поверхні м'яких тканин і перешийок підшлункової залози. Крім того, має бути задокументовано ураження селезінкових судин разом з інвазією селезінки. Крім того, краї селезінкової вени та артерії можна відправити на гістологічне дослідження
- Визначення країв та циркулярної поверхні
 - **Проксимальний край ПЗ (трансекція):** анфасний зріз тіла ПЗ вздовж площини трансекції, якщо пухлина знаходиться на відстані >1,0 см від цього краю. Слід обережно зафіксувати орієнтацію зрізу відносно справжнього краю (наприклад, лицевою частиною вниз, щоб початковий зріз у блоці представляв справжній край, або лицевою частиною вгору, щоб початковий зріз представляв поверхню, протилежну справжньому краю). Може знадобитись більше одного блоку. Якщо пухлина знаходиться дуже близько до краю (наприклад, в межах 1,0 см або менше), для

забезпечення міліметрової точності при реєстрації відстані до краю рекомендуються радіальні (наприклад перпендикулярні) зрізи до цього краю.

- **Передня (краніальна) перипанкреатична (периферична) поверхня:** ця поверхня демонструє зв'язок між пухлиною та передньою або краніальною перипанкреатичною м'якою тканиною і може бути репрезентативною, якщо позитивний статус видимий неозброєним оком. Кілька таких зрізів слід взяти найближче до пухлини, щоб зареєструвати відсутність ураження; точна кількість залежить від ступеня неоднозначності макроскопічного ураження.
- **Задня (каудальна) перипанкреатична (периферична) поверхня:** ця поверхня демонструє зв'язок між пухлиною та задньою або каудальною перипанкреатичною м'якою тканиною і може бути репрезентативною, якщо позитивний статус видимий неозброєним оком. Кілька таких зрізів слід взяти найближче до пухлини, щоб зареєструвати відсутність ураження; точна кількість залежить від ступеня неоднозначності макроскопічного ураження.
- Наразі група експертів NCCN з РПЗ підтримує використання синоптичних звітів Коледжу американських патологів (CAP). Пропозиція, включена тут, є скороченим мінімальним аналізом зразків раку підшлункової залози з рекомендацій CAP. На додаток до стандартного визначення стадії TNM, включені інші змінні, усі з яких мають прогностичне значення в еволюції цього захворювання.^{8,9}
- Ефект лікування повинен оцінювати та повідомляти патологоанатом, оскільки життєздатність пухлини може вплинути на варіанти післяопераційної терапії. Для отримання додаткової інформації про патологічний аналіз див. Шаблон протоколу CAP Cancer Protocol для карциноми підшлункової залози. (Burgart LJ, Chopp WV, Jain D та ін. Протокол дослідження зразків пацієнтів із карциномою підшлункової залози. Колегія американських патологів. Шаблони протоколів щодо раку; 2021.)

Тип зразка

- Розмір пухлини (отриманий шляхом ретельного вимірювання найбільшого розміру пухлини в см і підтверджений мікроскопічним дослідженням)
- Гістологічний тип (H)¹⁰
- Гістологічний ступінь [G (x–3)]
- Первинна стадія пухлини [T (x–4)]
- Регіонарні лімфатичні вузли [N (x–2)]^a
 - вузли відновлені
 - залучені вузли

- Метастази [М (0–1)]
 - Краї та інші окружні поверхні: необхідно визначити ураження та виміряти хірургічний зазор з точністю до мм для близького (в межах 1,0 см від пухлини) краю
 - Резекція Уіппла:
 - SMA (заочеревинний/невротичний) край
 - Задня поверхня
 - СМВ борозенка
 - Край перешийка підшлункової залози (перетин).
 - Край жовчної протоки
 - Краї шлунка/кишкової кишки
 - Передня поверхня
 - Дистальна панкреатектомія:
 - Проксимальний край підшлункової залози (перетин).
 - Передня (головна) навколопанкреатична (периферична) поверхня
 - Задня (каудальна) навколопанкреатична (периферична) поверхня
 - Лімфосудинна інвазія (L)
 - Лімфатична інвазія (малі судини) (необов'язково) та васкулярна інвазія (великі судини) (необов'язково)
 - Додаткові патологічні знахідки
 - Інтраепітеліальна неоплазія підшлункової залози
 - Хронічний панкреатит
 - Оцінка регресії пухлини після попередньої хіміотерапії та/або ЛТ
- Фінальний етап: Т, N, М (за AJCC)

^a Необхідно докласти всіх зусиль, щоб ідентифікувати всі регіонарні лімфатичні вузли в зразку підшлункової залози (обговорення)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dhall, D., Shi, J., Allende, D. S., Jang, K., et al. (2021). Towards a more standardized approach to pathologic reporting of pancreatoduodenectomy specimens for pancreatic ductal adenocarcinoma: Cross-continental and cross-specialty survey from the Pancreatobiliary Pathology Society Grossing Working Group. *American Journal of Surgical Pathology*, 45(10), 1364–1373. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001734>
2. Fukuda, S., Oussoultzoglou, E., Bachellier, P., et al. (2007). Significance of the depth of portal vein wall invasion after curative resection for pancreatic adenocarcinoma. *Archives of Surgery*, 142(2), 172–179. <https://doi.org/10.1001/archsurg.142.2.172>
3. Verbeke, C. S., & Menon, K. V. (2009). Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB*, 11(4), 282–289. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00055.x>
4. The Royal College of Pathologists. (2002). *Standards and minimum datasets for reporting cancers: Minimum dataset for the histopathological reporting of pancreatic, ampulla of Vater and bile duct carcinoma*. The Royal College of Pathologists.
5. Japan Pancreas Society. (2003). *Classification of pancreatic cancer* (2nd ed.). Kanehara.
6. Hruban, R. H., Pitman, M. B., & Klimstra, D. S. (2007). *Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology* (4th series, fascicle 6). American Registry of Pathology; Armed Forces Institute of Pathology.
7. Campbell, F., Smith, R. A., Whelan, P., et al. (2009). Classification of R1 resections for pancreatic cancer: The prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*, 55(3), 277–283. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03376.x>
8. Mitsunaga, S., Hasebe, T., Iwasaki, M., et al. (2005). Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Cancer Science*, 96(12), 858–865. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00134.x>
9. Gebhardt, C., Meyer, W., Reichel, M., & Wunsch, P. H. (2000). Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 385(1), 14–20. <https://doi.org/10.1007/s004230050248>
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. (2019). Tumours of the pancreas. In A. J. Gill, D. S. Klimstra, A. K. Lam, & M. K. Washington (Eds.), *Digestive system tumours* (5th ed., pp. 295–371). International Agency for Research on Cancer.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні принципи:

- Системна терапія застосовується на всіх стадіях РПЗ. Це включає неоад'ювантну терапію (резектабельну або гранично-резектабельну), ад'ювантну терапію та терапію першої лінії або наступну терапію для місцевопоширених, метастатичних і рецидивуючих захворювань.
- Перед початком терапії слід обговорити з пацієнтами цілі системної терапії, і настійно заохочується участь у клінічних дослідженнях.
- За пацієнтами, які проходять курс хіміотерапії показане ретельне спостереження.
- Для схем, які включають ХТ або хіміопроменеву терапію, див. Принципи променевої терапії (містять більше деталей щодо опромінення, включаючи рекомендовану техніку та дозу).
- Щоб оптимізувати догляд за людьми похилого віку, див. Рекомендації NCCN щодо онкології літніх людей.
- Плоскоклітинний/аденосквамозний рак лікують так само, як і аденокарциному. Немає даних, що підтверджують ефективність будь-якої з рекомендованих схем лікування плоскоклітинних/аденосквамозних карцином.

Неоад'ювантна терапія (резектабельна/гранично резектабельна хвороба)

- Існують обмежені докази, щоб рекомендувати конкретні неоад'ювантні режими поза дослідженням, і практики різняться щодо використання хіміотерапії та опромінення. Іноді включається подальша хіміопроменева терапія. Якщо неоад'ювантна терапія розглядається або рекомендована, перевага надається лікуванню в центрі великого об'єму або координованому через нього, якщо це можливо. Участь у клінічних дослідженнях заохочується

Бажані режими	Інші рекомендовані режими	Корисно за певних обставин
ФУ+ лейковорин + іринотекан + оксаліплатин (FOLFIRINOX) або модифікований FOLFIRINOX ^a ± подальша хіміопроменева терапія ^b Гемцитабін + зв'язаний з альбуміном паклітаксел ± наступна хіміопроменева терапія ^b	• Жодного	• Жодного
Лише для відомих мутацій <i>BRCA1/2</i> або <i>PALB2</i> : FOLFIRINOX або модифікований FOLFIRINOX ^a ± наступна хіміопроменева терапія ^b Гемцитабін + цисплатин (≥2–6 циклів) ± наступна хіміопроменева терапія ^b		

Допоміжна терапія

Дослідження CONKO-001 продемонструвало значне покращення виживаність без рецидиву (ВБР) і загальної виживаності (ЗВ) при застосуванні післяопераційного гемцитабіну як ад'ювантної хіміотерапії порівняно зі спостереженням при резектабельній аденокарциномі підшлункової залози.¹

Результати дослідження ESPAC-3 не показали суттєвої різниці в ЗВ між ФУ/лейковорином і гемцитабіном після операції. Коли порівнювали групи, які отримували ад'ювант ФУ/лейковорин і ад'ювант гемцитабін, середня виживаність становила 23,0 місяця та 23,6 місяця відповідно.² Дані ESPAC-4 підтверджують використання гемцитабіну в комбінації з капецитабіном (1660 мг/м²/день, дні 1–21 кожні 4 тижні) із продемонстрованою перевагою порівняно з гемцитабіном окремо (коефіцієнт ризику, 0,82; 95% ДІ 0,68 0,98; P = 0,032).³

У дослідженні RTOG 97-04, у якому порівнювали ФУ до та після хіміопроменевої терапії з гемцитабіном до та після хіміопроменевої терапії, суттєвих відмінностей не спостерігалось.⁴

Рекомендовані варіанти ад'ювантної терапії стосуються пацієнтів, які раніше не отримували неоад'ювантну терапію. Для тих, хто раніше отримував неоад'ювантну терапію, варіанти ад'ювантної терапії залежать від відповіді на неоад'ювантну терапію та інших клінічних міркувань.

Бажані режими	Інші рекомендовані режими	Корисно за певних обставин
Модифікований FOLFIRINOX (категорія 1) ^a Гемцитабін + капецитабін (категорія 1)	Болюс ФУ+ лейковорин (категорія 1) Гемцитабін (категорія 1) Безперервна інфузія ФУ Хіміотерапія з подальшою хіміопроменевою терапією. ^{b,c} Болюс ФУ + лейковорин Безперервна інфузія ФУ Гемцитабін Хіміотерапія з наступною хіміопроменевою терапією ^{b,c} з подальшою хіміотерапією: ⁴ Болюс ФУ + лейковорин з наступним хіміопроменевим лікуванням ^{b,c} з наступним болюсом ФУ + лейковорин Безперервна інфузія ФУ з наступною хіміопроменевою терапією ^{b,c} з подальшою безперервною інфузією ФУ Гемцитабін, а потім хіміопроменева терапія ^{b,c} з наступним гемцитабіном Капецитабін (категорія 2В)	• Жодного

Бажані режими		Інші рекомендовані режими		Корисно за певних обставин
Гарний ФС 0–1	Ентректиніб (якщо позитивний результат злиття генів NTRK) Ларотректиніб (якщо позитивний результат злиття генів NTRK) Пембролізумаб (якщо MSI-H, dMMR або TMB-H [≥ 10 mut/Mb])	Дабрафеніб + траметиніб (якщо позитивна мутація BRAF V600E) ^{19,20} Достарлімаб ^і (якщо MSI-H або dMMR) Селперкатиніб (якщо позитивний результат злиття генів RET) ²⁴ Ніволумаб + іпіліумаб (якщо TMB-H [≥ 10 mut/Mb]) (категорія 2B) Якщо попередня терапія на основі гемцитабіну: ФУ + лейковорин + ліпосомальний іринотекан ²⁵ (категорія 1 для метастатичного захворювання) Капецитабін СареОх Безперервна інфузія ФУ FOLFIRI ²⁶⁻²⁸ FOLFIRINOX або модифікований FOLFIRINOX ^{е,29} FOLFOX OFF	Якщо попередня терапія на основі фторпіримідину: ФУ + лейковорин + ліпосомальний іринотекан ²⁵ (якщо не було попереднього іринотекану) Гемцитабін Гемцитабін + зв'язаний з альбуміном паклітаксел Гемцитабін + цисплатин (лише для відомих мутацій <i>BRCA1/2</i> або <i>PALB2</i>) Гемцитабін + ерлотиніб ^{f,30} Гемцитабін + зв'язаний з альбуміном паклітаксел + цисплатин ^{14,15} (категорія 2B)	Адаграсиб (якщо позитивна мутація KRAS G12C) Соторасіб (якщо позитивна мутація KRAS G12C) Хіміопроменева терапія ^б якщо не проводилася раніше, лише варіант для: Місцевопоширене захворювання, якщо первинне місце є єдиним місцем прогресування Відібрати пацієнтів з рецидивами захворювання в поєднанні з системною терапією
Середній ФС	Жодного	Якщо попередня терапія на основі фторпіримідину: • ФУ + лейковорин + ліпосомальний іринотекан ²⁵ (якщо не було попереднього		Адаграсиб (якщо позитивна мутація KRAS G12C) Соторасіб (якщо позитивна мутація KRAS G12C)

Бажані режими		Інші рекомендовані режими	Корисно за певних обставин
		іринотекану) • Гемцитабін + зв'язаний з альбуміном паклітаксел Якщо попередня терапія на основі гемцитабіну: • ФУ + лейковорин + ліпосомальний іринотекан ²⁵ (категорія 1 для метастатичного захворювання)	Достарлімаб ^і (якщо MSI-H або dMMR) Хіміопроменева терапія ^б , якщо не проводилася раніше, лише варіант для: Місцевопоширене захворювання, якщо первинне місце є єдиним місцем прогресування Відібрані пацієнти з рецидивом захворювання в поєднанні з системною терапією Ніволумаб + іпілілумаб (якщо TMB-H [≥ 10 mut/Mb]) (категорія 2B)
Слабкий ФС	Ентректиніб (якщо позитивний результат злиття генів NTRK) Ларотректиніб (якщо позитивний результат злиття генів NTRK) Пембролізумаб (якщо MSI-H, dMMR або TMB-H [≥ 10 mut/Mb]) Дабрафеніб (якщо MSI-H або dMMR) (категорія 2B)	Капецитабін (категорія 2B) Безперервна інфузія ФУ (категорія 2B) Гемцитабін 1000 мг/м ² протягом 30 хвилин, щотижня протягом 3 тижнів кожні 28 днів (категорія 1) Гемцитабін із фіксованою дозою (10 мг/м ² /хв) може замінити стандартну інфузію гемцитабіну протягом 30 хвилин (категорія 2B)	Дабрафеніб + траметиніб (якщо позитивна мутація BRAF V600E) ^{19,20} Адаграсиб (якщо позитивна мутація KRAS G12C) (категорія 2B) Соторасиб (якщо позитивна мутація KRAS G12C) (категорія 2B)
Капецитабін + одночасна ПТ Безперервна інфузія ФУ + одночасна ПТ		Капецитабін + одночасна ПТ	Жодного

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою адаграсиб, достарлімаб, іпілілумаб, ніволумаб, селперкатиніб та соторасиб в Україні не зареєстровані.

- FOLFIRINOX або модифікований FOLFIRINOX слід обмежити тими, хто має ECOG 0-1.
- Див. Хіміопроменева терапія.
- Якщо розглядають можливість проведення хіміопроменевої терапії через позитивні межі, хіміотерапію слід провести до застосування хіміопроменевої терапії.
- Рекомендації щодо FOLFIRINOX або модифікованого FOLFIRINOX і гемцитабіну + паклітакселу, зв'язаного з альбуміном, у пацієнтів із місцевопоширеним захворюванням базуються на екстраполяції рандомізованих досліджень у пацієнтів із метастатичним захворюванням.
- Через високу токсичність цієї схеми болісне введення ФУ часто не призначають.

- f. Незважаючи на те, що ця комбінація значно покращила виживаність, фактична користь була невеликою, що свідчить про те, що лише невелика частина пацієнтів отримала користь.
- g. Згідно з даними дослідження LAP-07, додавання звичайної хіміопроменевої терапії після монотерапії гемцитабіном не має чітких переваг щодо виживання. Хіміопроменева терапія може покращити місцевий контроль і відстрочити потребу у відновленні терапії.¹⁶
- h. Якщо пацієнти мають погано контрольований біль або місцеві обструктивні симптоми, можливо, краще почати з попередньої хіміопроменевої терапії або СПТТ. Див. Принципи променевої терапії (PANC-G).
- i. Незважаючи на те, що NCCN визнає наявність доказів високого рівня, які підтверджують використання NALIRIFOX порівняно з гемцитабіном і зв'язаним з альбуміном паклітакселом, слід визнати, що ця схема не має переваги перед FOLFIRINOX і додає значно більше витрат порівняно з FOLFIRINOX.
- j. Див. Рекомендації NCCN щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією.
- k. ФУ ± іринотекан можна розглядати як підтримуючу терапію у випадку пов'язаної з оксаліплатином прогресуючої нейропатії або алергії на оксаліплатин.
- l. Хоча FOLFOX зазвичай не використовується для підтримки лікування, його можна розглядати як альтернативу терапії на основі іринотекану, коли токсичність ШКТ викликає занепокоєння.
- m. Для пацієнтів, у яких не було прогресування захворювання після останньої хіміотерапії на основі платини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., et al. (2013). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: The CONKO-001 randomized trial. *JAMA*, 310(14), 1473–1481. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>
2. Neoptolemos, J., Stocken, D. D., Bassi, C., et al. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA*, 304(10), 1073–1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>
3. Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Ghaneh, P., et al. (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 389(10073), 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
4. Regine, W. F., Winter, K. A., Abrams, R. A., et al. (2008). Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. *JAMA*, 299(9), 1019–1026. <https://doi.org/10.1001/jama.299.9.1019>
5. Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., et al. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364(19), 1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>
6. Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., et al. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England Journal of Medicine*, 369(18), 1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>
7. Oliver, G. R., Sugar, E., Laheru, D., et al. (2010, January 22–24). Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [Abstract]. *2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*, Orlando, FL. Abstract 180.
8. O'Reilly, E. M., Lee, J. W., Zalupski, M., et al. (2020). Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 38(13), 1378–1388. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02931>
9. Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., et al. (2009). Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(33), 5513–5518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2446>
10. Moore, M. J., Goldstein, D., Hamm, J., et al. (2007). Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), 1960–1966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>
11. Xiong, H. Q., Varadhachary, G. R., Blais, J. C., et al. (2008). A phase II trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer*, 113(8), 2046–2052. <https://doi.org/10.1002/cncr.23844>

12. Pelzer, U., Schwaner, I., Stieler, J., et al. (2011). Best supportive care versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus best supportive care in patients with second-line advanced pancreatic cancer: A phase III study from the German CONKO-study group. *European Journal of Cancer*, 47(11), 1676–1681. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>
13. Jameson, G. S., Borazanci, E., Babiker, H. M., et al. (2019). Response rate following albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine plus cisplatin treatment among patients with advanced pancreatic cancer: A phase 1b/2 pilot clinical trial. *JAMA Oncology*, 6(1), 125–132. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3354>
14. Shroff, R. T., Javle, M. M., Xiao, L., et al. (2019). Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncology*, 5(6), 824–830. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0270>
15. Fine, R. L., Fogelman, D. R., Schreiber, S. M., et al. (2008). The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: A retrospective analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 61(1), 167–175. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0468-3>
16. Wainberg, Z., Bekai-Saab, T., Boland, P., et al. (2021). First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase I/II study. *European Journal of Cancer*, 151, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.036>
17. Schellenberg, D., Kim, J., Christman-Skieller, C., et al. (2011). Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(1), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.006>
18. Loehrer, P. J. Sr., Feng, Y., Cardenes, H., et al. (2011). Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(31), 4105–4112. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8904>
19. Salama, A. K. S., Li, S., Macrae, E. R., et al. (2020). Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF V600E mutations: Results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3895–3904. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00894>
20. Subbiah, V., Lassen, U., Élez, E., et al. (2020). Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): A phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncology*, 21(9), 1234–1243. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)
21. Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., et al. (2020). Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
22. Hammel, P., Vitellius, C., Boisteau, E., et al. (2020). Maintenance therapies in metastatic pancreatic cancer: Present and future with a focus on PARP inhibitors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 1758835920937949. <https://doi.org/10.1177/1758835920937949>
23. Reiss, K. A., Mick, R., O'Hara, M. H., et al. (2021). Phase II study of maintenance rucaparib in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *Journal of Clinical Oncology*, 39(22), 2497–2505. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03241>
24. Subbiah, V., Wolf, J., Konda, B., et al. (2022). Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology*, 23(10), 1261–1273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00448-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00448-5)
25. Wang-Gillam, A., Li, C. P., Bodoky, G., et al. (2016). Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): A global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 387(10018), 545–557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00986-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00986-1)
26. Neuzillet, C., Hentic, O., Rousseau, B., et al. (2012). FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World Journal of Gastroenterology*, 18(33), 4533–4541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4533>
27. Zaniboni, A., Aitini, E., Barni, S., et al. (2012). FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 69(6), 1641–1645. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1860-7>
28. Chiorean, E. G., Guthrie, K. A., Philip, P. A., et al. (2021). Randomized phase II study of PARP inhibitor ABT-888 (veliparib) with modified FOLFIRI versus FOLFIRI as second-line treatment of metastatic pancreatic cancer: SWOG S1513. *Clinical Cancer Research*, 27(22), 6314–6322. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1327>
29. Yoo, C., Hwang, J. Y., Kim, J. E., et al. (2009). A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, 101(10), 1658–1663. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605361>
30. Hammel, P., Huguët, F., Van Laethem, J. L., et al. (2016). Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*, 315(17), 1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>

31. Hurt, C. N., Mukherjee, S., Bridgewater, J., et al. (2015). Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 93(4), 810–818. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.08.023>

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні принципи:

- За пацієнтами з раком підшлункової залози має доглядати мультидисциплінарна команда.¹
- Перед початком ПТ оптимально визначають стадію за допомогою КТ черевної порожнини з контрастним підсиленням (3D-КТ) та/або МРТ.² Див. Принципи діагностики, візуалізації та визначення стадії.
- Рекомендації щодо ПТ для пацієнтів із раком підшлункової залози зазвичай складаються на основі п'яти клінічних сценаріїв:
 - Операбельний/гранично резектабельний
 - Резекційний (ад'ювант)
 - Місцевопоширений
 - Паліативний
 - Рецидивуючий

Для визначення цих сценаріїв див. Критерії, що визначають статус резектабельності при діагностиці.

У цих сценаріях метою проведення ПТ є стерилізація країв судин, підвищення ймовірності резекції з негативним краєм та/або забезпечення належного місцевого контролю для запобігання або затримки прогресування або запобігання місцевому рецидиву захворювання, одночасно мінімізуючи ризик впливу ПТ до навколишніх органів. Радіацію також можна використовувати для полегшення болю та кровотечі або полегшення симптомів обструкції у пацієнтів, в яких спостерігається прогресування або місцево рецидив.

Примітка: невідомо, який режим є ефективнішим у п'яти клінічних сценаріях, згаданих вище. Тому рекомендації, наведені нижче, як приклади схем, які зазвичай використовуються. Однак інші рекомендації, засновані на подібних принципах, прийнятні. Див. Принципи системної терапії, щоб дізнатися більше про схеми хіміотерапії, які використовуються для хіміопроменевої терапії.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ПЛАНУВАННЯ ЛІКУВАННЯ: ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ

Обстеження:

- Для локалізованого раку підшлункової залози (резектабельного, граничного та місцевопоширеного) розміщення онкомаркерів 1–5 (бажано ≥ 3) може бути корисним для визначення цілей. Розміщення онкомаркерів безпосередньо в пухлині та/або на периферії під ЕУД є кращим. Стенти можуть допомогти з націлюванням; однак вони можуть змінюватись і тому менш надійні.
- Покладіть пацієнта лежачи на спині з піднятими руками в пристрої для іммобілізації, який буде виготовлено індивідуально для кожного пацієнта. Діапазон сканування моделювання повинен включати цільові структури та сусідній орган.
- КТ-дослідження (зрізи розміром 2-3 мм) часто виконується з внутрішньовенним контрастуванням (припускаючи адекватну функцію нирок), а також може використовуватися пероральний контраст. Багатофазне внутрішньовенне контрастне введення може полегшити огляд захворювання. МРТ зображення може бути доповненням до КТ у визначенні цілей.
- Обстеження та лікування пацієнта без прийому пероральних препаратів може полегшити огляд початкового стану. Якщо пацієнт отримує пероральний контраст, подумайте про те, щоб перед лікуванням щодня давати однаковий об'єм води, щоб імітувати звичайний прийом.

Дії:³

- Слід розглянути стратегію дій.
- При визначенні внутрішнього цільового об'єму необхідно враховувати дихальний рух. Ці дії можуть включати використання 4D-КТ сканування, вдих, затримку дихання, відстеження дихання або компресію живота.

Планування, доза та фракціонування:

- Тривимірна проекція ПТ, ПТ з модуляцією інтенсивності і СПТТ можуть призвести до покращеного охоплення початкового об'єму планування із зменшенням дози для сусіднього органу.^{4,5} Використовувана точна стратегія планування має бути індивідуальною до анатомії пацієнта, клінічного сценарію, цілей лікування та доз.
- Вкрай важливо оцінити гістограму доза-об'єм цільових структур і критичних сусідніх органів, таких як дванадцятипала кишка, шлунок, печінка, нирки, спинний мозок і кишечник. Див. Таблицю 1. Рекомендації щодо нормального обсягу дози для тканини для хіміопроменевої терапії з використанням звичайного фракціонування. Наразі немає остаточних обмежень щодо дози для СПТТ; однак вони з'являються і залежать від низки факторів, включаючи дозу на фракцію та загальну дозу.
- Хоча ці приклади обмежень є емпіричними, вони відрізняються залежно від дози на фракцію, загальної доставленої дози та стану захворювання (ад'ювантний або неоперабельний).

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РЕКОМЕНДАЦІЇ НА ОСНОВІ ЛІКУВАННЯ

Операбельний/гранично резектабельний:

- Дані обмежені для підтримки конкретних варіантів лікування резектабельного або гранично резектабельного РПЗ; проте дані свідчать про те, що ПТ у неоад'ювантній системі може призвести до збільшення ймовірності резекції з негативним краєм і місцевого контролю.^{2,6,7,8} Якщо ПТ призначається в неоад'ювантній установці, зазвичай рекомендується, щоб пацієнти отримували неоад'ювантну хіміотерапію перед ПТ (Принципи системної терапії).
- Неоад'ювантна терапія для пацієнтів з резектабельними пухлинами в ідеалі має проводитись у клінічних дослідженнях.
- Подальша хіміопроменева терапія іноді є варіантом після неоад'ювантної хіміотерапії^{9,10} (див. Принципи системної терапії).
- Оптимальний час для хірургічної резекції після ПТ точно не встановлено.
- Дозування/планування ПТ:
- Для хіміопроменевої терапії повідомлялося про наступні дози ПТ: від 36 Гр у фракціях 2,4 Гр до 45–54 Гр у фракціях 1,8–2,0 Гр (дози вище 54 Гр можуть бути розглянуті в клінічних дослідженнях).
- Оптимальна мішень елективного опромінення залишається невизначеною, але, якщо це можливо, слід розглянути широке охоплення мезентеріальної васкулатури +/- вузлових областей.¹¹

Резекція (ад'ювант):^a

- У ад'ювантній терапії рекомендується хіміотерапія; роль радіації оцінюється в клінічних дослідженнях.
- Після резекції пацієнти можуть отримати ад'ювантну ПТ для симптомів, які віщують високий ризик місцевого рецидиву (наприклад, позитивні межі резекції).
- За відсутності попередньої неоад'ювантної терапії та відсутності ознак рецидиву або метастатичного захворювання після резекції, ПТ включається до наступного варіанту ад'ювантної терапії:
- Ад'ювантна хіміотерапія з наступною хіміопроменевою терапією ± наступна хіміотерапія (див. Принципи системної терапії)
- Дозування/планування ПТ:

- Для хіміопроменевої терапії доза ПТ зазвичай складається з 45–50,4 Гр у фракціях 1,8–2,0 Гр (25–28 fx) до ложа пухлини, хірургічних анастомозів (гепатикоеюностомія та гастроеюностомія можуть бути пропущені, якщо це клінічно доцільно), і прилеглих басейнів лімфатичних вузлів, з можливим підвищенням дози до регіонів високого ризику, якщо клінічно відповідним.^{12,13} Необхідно приділяти особливу увагу дозі в кишечнику та шлунку, і завжди слід враховувати обмеження дози для нормальних тканин.
- Кілька клінічних випробувань (RTOG) тепер посиляються на атласи, які допомагають у плануванні контурної пластики та ад'ювантної ЛТ <https://www.nrgoncology.org/About-Us/Center-for-Innovation-in-Radiation-Oncology>
- Для визначення ложа пухлини можна використовувати передопераційну комп'ютерну томографію та стратегічно розміщені хірургічні кліпси, в ідеалі за допомогою хірурга.

Локально розширений^{14,15}

- Метою ПТ є запобігання або уповільнення локального прогресування (що може призвести до болю або місцевих обструктивних симптомів) і сприяння місцевому контролю захворювання, а в деяких випадках – сприяння резекції R0 у пацієнтів, яким розглядається операція.
- Дані обмежені для підтвердження конкретних рекомендацій щодо ЛТ для місцевопоширених захворювань. Опції можуть включати:
 - Індукційна хіміотерапія з наступною хіміопроменевою терапією або СПТТ у окремих пацієнтів (місцевих без системних метастазів)^{b,c,17-22}
 - Хіміопроменева терапія¹⁶ СПТТ^{b,c} або гіпофракціонована ПТ у вибраних пацієнтів, які не є кандидатами на комбіновану хіміотерапію
- Дозування/планування ПТ:
 - Для хіміопроменевої терапії доза РТ зазвичай складається з 45–54 Гр у фракціях 1,8–2,0 Гр.
 - Є обмежені дані, які підтверджують конкретне дозування РТ для СПТТ²³; тому його бажано використовувати як частину клінічного випробування або в досвідченому центрі з великим об'ємом. Повідомлялося про дози СПТТ у 3 фракції (загальна доза 30–45 Гр) або 5 фракцій (загальна доза 25–50 Гр).²⁴ Більш тривалі курси вводять високі дози через гіпофракціонований підхід (67,5 Гр у 15 фракціях або 75 Гр у 25 частки) також прийнятні.²⁵ Проте слід бути обережним при використанні вищих дози та нормальні тканини обмеження.²¹ Цей підхід оптимально виконується в умовах клінічного випробування.

Рецидив раку підшлункової залози (підшлункового ложа):

- Дані обмежені для підтримки конкретних рекомендацій щодо ПТ при локальному рецидиві РПЗ; варіанти для пацієнтів з рецидивуючим неоперабельним захворюванням можуть включати:
 - Індукційна хіміотерапія з наступною хіміопроменевою терапією або СПТТ (якщо не проводилася раніше) (див. Принципи системної терапії)
 - Хіміопроменева терапія¹⁶ або СПТТ^{b,c} у окремих пацієнтів, які не є кандидатами на індукційну хіміотерапію
- Дозування/планування ПТ:
 - Для хіміопроменевої терапії доза ПТ зазвичай складається з 45–54 Гр у фракціях 1,8–2,0 Гр.
 - Є обмежені дані, які підтверджують конкретне дозування ПТ для СПТТ; тому його бажано використовувати як частину клінічного випробування або в досвідченому центрі з великим об'ємом. Повідомлялося про дози СПТТ у 3 фракції (загальна доза 30–45 Гр) або 5 фракцій (загальна доза 25–50 Гр), як і про більш тривалі курси, що забезпечують високі дози через гіпофракціонований підхід.
 - Однак при застосуванні вищих доз необхідна обережність, а також необхідно дотримуватися нормальних тканинних обмежень.²¹ Цей підхід оптимально застосовувати в умовах клінічного випробування.
- a. Наведені варіанти ад'ювантної терапії стосуються лише пацієнтів, які раніше не отримували неоад'ювантну терапію. Для тих, хто раніше отримував неоад'ювантну терапію, варіанти ад'ювантної терапії залежать від відповіді на неоад'ювантну терапію та інших клінічних міркувань.
- b. СПТТ має проводитися в досвідченому центрі з великим об'ємом послуг із технологією, яка дозволяє проводити ПТ із зображенням або під час клінічного випробування.^{24, 25} Крім того, оскільки пацієнти з місцевопоширеним захворюванням мають меншу ймовірність піддатися хірургічному втручанню, слід докладати всіх зусиль зроблено для обмеження дози в дванадцятипалу кишку та шлунок, щоб обмежити пов'язану з лікуванням токсичність.
- c. Слід уникати СПТТ, якщо на КТ, МРТ та/або ендоскопії спостерігається пряме вторгнення в кишечник або шлунок

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Паліативна допомога

- Метою паліативної ПТ часто є полегшення болю та кровотечі та/або полегшення місцевих симптомів обструкції у пацієнтів із неметастатичним або метастатичним захворюванням. Див. Принципи паліативної та підтримуючої терапії.
 - Неметастатичне захворювання: паліативну ПТ можна розглянути для пацієнтів старшого віку та/або не є кандидатами на остаточну терапію через погану ПС або супутні захворювання.
 - Метастатичне захворювання:
 - Метастатичні ділянки, що викликають біль (тобто кісткові), можна полегшити за допомогою короткого курсу ПТ.
 - ПТ є доцільною для пацієнтів із метастатичним захворюванням, яким потрібне місцеве полегшення таких симптомів, як обструкція, біль, резистентний до анальгетичної терапії, або кровотеча.²⁶
- Дозування/планування ПТ:
 - Зазвичай використовується паліативне ПТ, хоча рекомендації щодо конкретної дози та фракціонування повинні враховувати тягар метастатичного захворювання, нормальну толерантність тканин і очікуване виживання.

Таблиця 1: Рекомендації щодо нормального обсягу дози для тканини для хіміопроменевої терапії з використанням звичайного фракціонування

Орган ризику	Неоад'ювантні/Остаточні/ Паліативні та повторні рекомендації ^d	Рекомендації щодо допоміжних засобів ^e
Нирка (права і ліва)	Не більше 30% від загального обсягу може отримати ≥ 18 Гр. Якщо функціонує лише одна нирка, не більше 10% об'єму може отримати ≥ 18 Гр.	Для 3D-конформних планів у пацієнтів із двома нормально функціонуючими нирками щонайменше 50% правої нирки та щонайменше 65% лівої нирки мають отримати < 18 Гр. Для планування IMRT середня доза для обох нирок має бути < 18 Гр. Якщо присутня лише одна нирка, не більше

		15% об'єму цієї нирки можуть отримати ≥ 18 Гр і не більше 30% можуть отримати ≥ 14 Гр.
Шлунок, дванадцятипала кишка, порожня кишка	Максимальна доза 55 Гр.	Максимальна доза ≤ 54 Гр; <10% об'єму кожного органу може отримати від 50 до 53,99 Гр; <15% об'єму кожного органу може отримати від 45 до 49,99 Гр.
Печінка	Середня доза не може перевищувати 30 Гр.	Середня доза для печінки має бути ≤ 25 Гр.
Спинний мозок	Максимальна доза для об'єму щонайменше 0,03 см ³ має бути ≤ 45 Гр.	Максимальна доза ≤ 45 Гр.

- d. Адаптовано з RTOG 1102 (IMRT, 2,2–54 Гр).
e. Адаптовано з RTOG 0848 (3D або IMRT).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pawlik, T. M., Laheru, D., Hruban, R. H., et al.; Johns Hopkins Multidisciplinary Pancreas Clinic Team. (2008). Evaluating the impact of a single-day multidisciplinary clinic on the management of pancreatic cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 15(8), 2081–2088. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9965-x>
2. Versteijne, E., Suker, M., Groothuis, K., et al. (2020). Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15), 1763–1773. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>
3. Keall, P. J., Mageras, G. S., Balter, J. M., et al. (2006). The management of respiratory motion in radiation oncology: Report of AAPM Task Group 76. *Medical Physics*, 33(10), 3874–3900. <https://doi.org/10.1118/1.2349696>
4. Spalding, A. C., Jee, K. W., Vineberg, K., et al. (2007). Potential for dose-escalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Medical Physics*, 34(2), 521–529. <https://doi.org/10.1118/1.2400498>
5. Yovino, S., Poppe, M., Jabbour, S., et al. (2011). Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(1), 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.062>
6. Katz, M. H., Crane, C. H., & Varadhachary, G. (2014). Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 24(2), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2013.11.006>
7. Katz, M. H. G., Shi, Q., Ahmad, S. A., et al. (2016). Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance A021101. *JAMA Surgery*, 151(8), e161137. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.1137>

8. Murphy, J. E., Wo, J. Y., Ryan, D. P., et al. (2018). Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncology*, 4(7), 963–969. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0329>
9. White, R. R., Hurwitz, H. I., Morse, M. A., et al. (2001). Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Annals of Surgical Oncology*, 8(9), 758–765. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0758-7>
10. Le Scodan, R., Mornex, F., Girard, N., et al. (2009). Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: Feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Annals of Oncology*, 20(8), 1387–1396. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp012>
11. Kharofa, J., Mierzwa, M., Olowokure, O., et al. (2019). Pattern of marginal local failure in a phase II trial of neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiation therapy for resectable and borderline resectable pancreas cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, 42(3), 247–252. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000504>
12. Herman, J. M., Swartz, M. J., Hsu, C. C., et al. (2008). Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: Results of a large, prospectively collected database at Johns Hopkins Hospital. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3503–3510. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8469>
13. National Cancer Institute. (2009). *RTOG 0848: Phase III trial of adjuvant 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) vs. gemcitabine in patients with resected pancreatic head adenocarcinoma*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013649>
14. Hammel, P., Huguet, F., van Laethem, J., et al. (2016). Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*, 315(17), 1844–1853. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>
15. Murphy, J. E., Wo, J. Y., Ryan, D. P., et al. (2019). Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncology*, 5(7), 1020–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0892>
16. Huguet, F., Girard, N., Guerche, C. S., et al. (2009). Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: A qualitative systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 27(13), 2269–2277. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6072>
17. Krishnan, S., Rana, V., Janjan, N. A., et al. (2007). Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer*, 110(1), 47–55. <https://doi.org/10.1002/cncr.22754>
18. Huguet, F., Andre, T., Hammel, P., et al. (2007). Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *Journal of Clinical Oncology*, 25(3), 326–331. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.5663>
19. Herman, J. M., Chang, D. T., Goodman, K. A., et al. (2015). Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 121(7), 1128–1137. <https://doi.org/10.1002/cncr.29161>
20. Mahadevan, A., Jain, S., Goldstein, M., et al. (2010). Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(3), 735–742. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.045>
21. Chang, D. T., Schellenberg, D., Shen, J., et al. (2009). Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer*, 115(3), 665–672. <https://doi.org/10.1002/cncr.24059>
22. Mellon, E. A., Hoffer, S. E., Springett, G. M., et al. (2015). Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncologica*, 54(7), 979–985. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1004367>
23. Yang, W., Reznik, R., Fraass, B. A., et al. (2015). Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Medical Dosimetry*, 40(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2014.08.007>

24. Koay, E. J., Hanania, A. N., Hall, W. A., et al. (2020). Dose-escalated radiation therapy for pancreatic cancer: A simultaneous integrated boost approach. *Practical Radiation Oncology*, 10(3), e187–e193. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2019.11.007>
25. Reyngold, M., O'Reilly, E. M., Varghese, A. M., et al. (2021). Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer. *JAMA Oncology*, 7(5), 735–738. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7479>
26. Zimmermann, F. B., Jeremic, B., Lersch, C., et al. (2005). Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology*, 52(61), 246–250.

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ ТА ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ^a

Мета: запобігання та полегшення страждань, забезпечуючи оптимальну якість життя

Симптом	Терапія
Обструкція жовчних шляхів	– Ендоскопічний біліарний металевий стент (бажаний метод) – Черезшкірний жовчний дренаж з подальшою інтерналізацією – Відкритий біліарно-кишковий шунт
Обструкція вихідного відділу шлунка/дванадцятипалої кишки	– Гастроеюностомія (відкрита або лапароскопічна) ± G/J-трубка – Ентеральний стент^b – Черезшкірна ендоскопічна гастростомічна вентиляційна трубка для декомпресії шлунка
ТромбоеMBOLічна хвороба ^c	– Низькомолекулярний гепарин має перевагу над варфариндом^d – Розгляньте можливість застосування прямих пероральних антикоагулянтів для пацієнтів без пухлин просвіту
Кровотеча з вогнища первинної пухлини	– Терапевтична ендоскопія, якщо є клінічні показання – ПТ, якщо раніше не проводилася – Ангіографія з емболізацією, якщо є клінічні показання
Біль (Рекомендації NCCN щодо болю при раку у дорослих)	– Раннє направлення до фахівця з болезаспокійливої або паліативної допомоги для визначення найкращого варіанту лікування – Опіоїди з нейролізом або без нього – Невроліз целіакії під контролем УЗД (флюороскопія або КТ, якщо немає) – Сильний абдомінальний біль, пов'язаний з пухлиною, який не реагує на оптимальне цілодобове введення анальгетиків або якщо пацієнт відчуває небажані побічні ефекти, пов'язані з анальгетиками Високоінтенсивне сфокусоване УЗД. Розгляньте паліативне опромінення з хіміотерапією або без неї, якщо воно ще не призначене як частина основного режиму терапії. Див. Принципи променевої терапії. Інtrateкальна доставка ліків

Депресія та втома (Рекомендації NCCN щодо підтримуючої терапії)	– Оцінка офіційної служби паліативної медицини, якщо вона доступна ^e
Гіпотрофія та екзокринна недостатність підшлункової залози	– Заміна ферментів підшлункової залози у випадку екзокринної недостатності підшлункової залози – Оцінка харчування дієтологом, якщо це можливо

- a. Паліативні хірургічні процедури краще зарезервувати для пацієнтів із більшою очікуваною тривалістю життя.
- b. Встановлення ентерального стента є особливо важливим для пацієнтів із поганим ПС і має бути виконано після забезпечення відтоку жовчі.
- c. Рекомендації NCCN щодо венозної тромбоемболічної хвороби, асоційованої з раком.
- d. Рандомізоване дослідження впливу профілактичного низькомолекулярного гепарину показало зменшення венозної тромбоемболії, але не вплинуло на виживання (Pelzer U, Opitz B, Deuschinoff G та ін. Ефективність профілактичного низькомолекулярного гепарину для амбулаторних пацієнтів з прогресуючим раком підшлункової залози: результати дослідження CONKO-004 J Clin Oncol 2015;33:2028-2034).
- e. Розгляньте можливість заохочення завчасного планування догляду.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА РАКУ ТА КОНСУЛЬТУВАННЯ

Перегляньте Рекомендації NCCN щодо генетичної/сімейної оцінки високого ризику: молочні залози, яєчники та підшлункова залоза для наступного:

- Принципи оцінки ризику раку та консультування
- Родовід: родичі першого, другого та третього ступеня пробанда
- Загальні критерії тестування і критерії тестування генів схильності до раку підшлункової залози
- Скринінг раку підшлункової залози

Перегляньте Рекомендації NCCN щодо генетичної/сімейної оцінки високого ризику: колоректальний рак, щоб отримати інформацію про рак підшлункової залози при синдромі Лінча

Таблиця 1. Визначення T, N, M Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC) TNM Staging of Pancreatic Cancer (8-е видання, 2017)

T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома in situ Це включає інтраепітеліальну неоплазію підшлункової залози високого ступеня (PanIn-3), внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення з дисплазією високого ступеня, внутрішньопротокове тубулопапілярне новоутворення з дисплазією високого ступеня та муцинозно-кістозне новоутворення з дисплазією високого ступеня
T1	Пухлина ≤ 2 см у найбільшому розмірі
T1a	Пухлина $\leq 0,5$ см у найбільшому розмірі
T1b	Пухлина $>0,5$ см і <1 см у найбільшому розмірі
T1c	Пухлина 1-2 см в найбільшому розмірі
T2	Пухлина >2 см і ≤ 4 см у найбільшому розмірі
T3	Пухлина >4 см у найбільшому розмірі
T4	Пухлина вражає черевний стовбур, верхню брижову артерію, та/або загальної печінкової артерії, незалежно від розміру
N	Регіонарні лімфатичні вузли
NX	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо
N0	Метастазів у регіонарні лімфовузли немає
N1	Метастази в одному-трьох регіонарних лімфовузлах
N2	Метастази в чотири і більше регіонарних лімфатичних вузлах
M	Віддалені метастази
M0	Віддалених метастазів немає
M1	Віддалені метастази

Таблиця 2. Прогностичні групи AJCC

	T	N	M
Етап 0	Tis	N0	M0
IA стадія	T1	N0	M0
Стадія IB	T2	N0	M0
IIA стадія	T3	N0	M0
IIB стадія	T1, T2, T3	N1	M0
III стадія	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Будь-який N	M0
IV стадія	Будь-який T	Будь-який N	M1

Категорії доказів та консенсусу NCCN

Категорія 1	На підставі доказів високого рівня досягнутий загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 2A	На підставі доказів нижчого рівня досягнутий загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 2B	На підставі доказів нижчого рівня досягнутий консенсус NCCN стосовно того, що втручання є доцільним.
Категорія 3	На підставі доказів будь-якого рівня не було досягнуто згоди NCCN щодо доцільності втручання.

Усі рекомендації належать до категорії 2A, якщо не зазначено інше.

Оптимальні категорії NCCN

Оптимальні заходи	Заходи, які ґрунтуються на вищій ефективності, безпеці та доказах, та, у відповідних випадках, доступності.
Інші рекомендовані заходи	Інші заходи, які можуть бути дещо менш ефективними, більш токсичними або заснованими на менш надійних даних або значно менш доступні й не дозволяють досягти кращих результатів.
Корисні в певних обставинах	Інші заходи, які можуть використовуватись для окремих груп пацієнтів (визначених за рекомендаціями).

Всі рекомендації вважаються доцільними.

Огляд

Протягом 2021 року в Сполучених Штатах приблизно у 60 430 людей буде діагностовано рак підшлункової залози, і очікується, що приблизно 48 220 людей помруть від цієї хвороби [1]. Рак підшлункової залози є четвертою за поширеністю причиною смерті, пов'язаної з раком, серед чоловіків США (після раку легенів, передміхурової залози та колоректального раку) та жінок (після раку легенів, молочної залози та колоректального раку) [1]. Хоча захворюваність приблизно однакова в обох статей, афроамериканці мають вищу захворюваність на рак підшлункової залози, ніж білі американці [2,3]. Захворюваність на рак підшлункової залози в Сполучених Штатах зросла з 1999 по 2008 рік, можливо, через зростання поширеності ожиріння та старіння населення та інші невідомі фактори [3-5]. Рівень смертності майже не змінився [6,7].

У Рекомендаціях NCCN щодо аденокарциноми підшлункової залози обговорюється діагностика та лікування аденокарцином екзокринної підшлункової залози; нейроендокринні пухлини не включені (рекомендації NCCN щодо нейроендокринних пухлин, доступні на www.NCCN.org). Ці рекомендації NCCN призначені для допомоги у прийнятті клінічних рішень, але вони не можуть включати всі можливі клінічні варіації та не призначені для заміни правильного клінічного судження чи індивідуалізації лікування. Винятки з правила обговорювалися групою експертів під час процесу розробки та оновлення цих настанов. Правило 5% (без клінічних станів, які становлять менше 5% усіх випадків) використовувалося для виключення незвичайних клінічних випадків або станів із цих настанов. Дослідження 3 706 пацієнтів, яких лікували від раку підшлункової залози у великих лікарнях Каліфорнії, показало, що дотримання цих рекомендацій NCCN щодо аденокарциноми підшлункової залози, визначених дуже дозволено, покращує виживаність [8].

Як загальний керівний принцип цих настанов, група експертів вважає, що рішення щодо діагностичного лікування та резектабельності раку підшлункової залози мають передбачати міждисциплінарну консультацію в центрах великого обсягу з використанням відповідних досліджень зображення. Крім того, група експертів вважає, що розширення участі в клінічних випробуваннях (лише 4,6% пацієнтів беруть участь у дослідженні раку підшлункової залози [9]) має вирішальне значення для досягнення прогресу в цій хворобі. Таким чином, група експертів одноголосно схвалює участь у клінічному випробуванні замість стандартної або прийнятої терапії.

Методологія оновлення критеріїв пошуку літератури та настанов

До оновлення цієї версії Рекомендацій NCCN щодо аденокарциноми підшлункової залози проводився електронний пошук у базі даних PubMed для отримання ключової літератури в галузі раку підшлункової залози за такими пошуковими термінами: (рак підшлункової залози) АБО (аденокарцинома підшлункової залози) АБО (карцинома підшлункової залози). Базу даних PubMed було обрано, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом для медичної літератури та індексує лише рецензовану біомедичну літературу [10].

Результати пошуку було звужено шляхом вибору досліджень на людях, опублікованих англійською мовою. Результати були обмежені такими типами статей: клінічне випробування, фаза II; Клінічне випробування, фаза III; Клінічне випробування, фаза IV; Практична інструкція; Настанови; Рандомізоване контрольоване дослідження; мета-аналіз; Систематичні огляди; та дослідження перевірки.

Було досліджено потенційну релевантність пошукових цитат PubMed за останній рік. Дані з ключових статей PubMed і статей з додаткових джерел, які вважаються такими, що мають відношення до цих Рекомендацій і обговорені групою експертів, включено в цю версію розділу обговорення (наприклад, електронні публікації перед друком, тези зустрічей). Рекомендації, для яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на аналізі експертною групою доказів нижчого рівня та експертної думки.

Повна інформація про розробку та оновлення Рекомендацій NCCN доступна на веб-сайті NCCN (www.NCCN.org).

Фактори ризику

Хоча збільшення ризику невелике, РПЗ тісно пов'язаний з курінням сигарет [11-16]. Вплив хімічних речовин і важких металів, таких як бета-нафтиламін, бензидин, пестициди, азбест, бензол і хлоровані вуглеводні, асоціюється з підвищеним ризиком РПЗ [17,18], як і вживання алкоголю [11,13,19-21]. Захворювання пародонту асоціюється з РПЗ, навіть за умови контролю інших факторів ризику, такі як стать, куріння, індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет та вживання алкоголю [22].

Підвищений ІМТ асоціюється з підвищеним ризиком РПЗ [19,23-25] при цьому ІМТ у середньому віці асоціюється зі збільшенням смертності від РПЗ [26]. Мета-аналіз, що включає 22 когортних дослідження за участі 8 091 пацієнта з РПЗ, показав, що особи з низьким рівнем фізичної активності піддаються підвищеному ризику розвитку РПЗ порівняно з особами з високим рівнем фізичної активності (відносний ризик (ВР) 0,93; 95% ДІ 0,88–0,98) [27]. Що стосується раціону харчування, деякі дані вказують на те, що збільшення споживання червоного/обробленого м'яса та молочних продуктів зумовлює підвищення ризику РПЗ [28,29], хоча інші дослідження не змогли визначити дієтичні фактори ризику захворювання [15,30,31]. Було вивчено зв'язок між споживанням чаю та ризиком раку підшлункової залози, в основному знайдено нульові асоціації.

Дослідження, що вивчають зв'язок між вітаміном D і ризиком РПЗ, надали суперечливі результати. Деякі дані свідчать про те, що низькі рівні 25-гідроксिवітаміну D у плазмі крові можуть підвищити ризик розвитку РПЗ [32]. У зведеному аналізі 9 досліджень типу «випадок–контроль», у яких взяли участь 2 963 пацієнтів з РПЗ та 8 527 контрольних осіб, був відзначений позитивний зв'язок між споживанням вітаміну D і ризиком РПЗ (відношення шансів (ВШ) 1,13; 95% ДІ 1,07–1,19; $P < 0,001$) [33]. Цей зв'язок може бути більш вираженим у тих, хто отримує менше ретинолу/вітаміну А.

Хронічний панкреатит був визначений як фактор ризику розвитку РПЗ [34-37], а в одному дослідженні спостерігається підвищення ризику РПЗ в 7,2 разів у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі [38]. Мета-аналіз, що включав два дослідження «випадок-контроль» та одне когортне дослідження (1 636 пацієнтів з РПЗ), показав, що інфекція гепатиту В пов'язана з РПЗ (ВР 1,50; 95% ДІ 1,21–1,87) [39]. Пацієнти із системним червоним вовчаком також піддаються підвищеному ризику РПЗ. У мета-аналізі 11 когортних досліджень було встановлено, що пацієнти з системним червоним вовчаком піддаються підвищеному ризику розвитку РПЗ (ДІ 1,32–1,53, ВР 1,43) [40]. Проте необхідне проведення подальших епідеміологічних досліджень, які передбачають ретельну оцінку цих можливих факторів ризику з коригуванням на потенційні сплутуючі фактори, щоб з'ясувати їх вплив на ризик РПЗ.

Цукровий діабет і РПЗ

Особливо складним є зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) і РПЗ. У популяційному дослідженні за участю 2 122 пацієнтів з ЦД було встановлено, що протягом 3 років приблизно у 1% пацієнтів з діагностованим ЦД у віці 50 років і старше буде діагностовано РПЗ [41]. Переддіабет також може бути пов'язаний з підвищеним ризиком РПЗ [42]. Систематичний огляд та мета-аналіз зв'язку доза-відповідь, що включали 9 проспективних досліджень (N=2 408), показали, що з кожним підвищенням рівня глюкози в крові натще на 0,56 ммоль/л частота виникнення РПЗ зростає на 14% [43]. Численні дослідження підтвердили зв'язок між вперше виявленим інсулінонезалежним діабетом та розвитком РПЗ [41,44-47], зокрема у людей літнього віку з нижчим ІМТ, зниженням маси тіла або осіб з відсутністю ЦД в сімейному анамнезі [48]. У цих випадках діабету зі швидким початком, діагностованого до виявлення РПЗ, вважається, що ЦД спричинений раком, хоча фізіологічне підґрунтя цього явища поки не повністю зрозуміле [49].

З іншого боку, тривалий діабет є фактором ризику розвитку РПЗ, оскільки у деяких дослідженнях було виявлено зв'язок РПЗ із ЦД тривалістю від 2 до 8 років [50]. Однак певні фактори ризику, такі як ожиріння, що асоціюються як з діабетом, так і з РПЗ, можуть сплутати висновки аналізу [51]. Мета-аналіз, що включав 44 дослідження, показав, що ступінь зв'язку між ЦД і ризиком РПЗ зменшується з тривалістю діабету, можливо завдяки довгостроковому лікуванню діабету [52].

Було виявлено, що використання протидіабетичних препаратів, таких як інсулін та похідні сульфонілсечовини, збільшує ризик РПЗ [53-55]. З іншого боку, іноді метформін зумовлює зниження ризику розвитку РПЗ та інших видів раку [53-58], хоча у ретроспективному когортному дослідженні (N=980) не було виявлено значного покращення виживаності у пацієнтів з ЦД, яким було діагностовано РПЗ [59].

Крім того, ЦД і протидіабетичні препарати можуть вплинути на результати у пацієнтів з РПЗ. Повідомлялось, що застосування метформіну призводить до збільшення виживаності при РПЗ у діабетиків. Ретроспективний аналіз 302 пацієнтів з РПЗ та ЦД, які отримували лікування в University of Texas MD

Anderson Cancer Center, показав, що застосування метформіну призводить до збільшення виживаності через 2 роки (30,1% проти 15,4%; $P=0,004$) та виживання в загальній групі (загальна виживаність (ЗВ) 15,2 місяці проти 11,1 місяців; $P=0,009$) [60]. Різниця в ЗВ була значною лише у пацієнтів без віддалених метастазів і залишалась значною після виключення користувачів інсуліну. Навпаки, дані мета-аналізу понад 38 000 пацієнтів показують, що ті, хто має РПЗ і ЦД, досягають значно нижчої ЗВ, ніж ті, хто не має діабету (14,4 проти 21,7 місяців; $P<0,001$) [46]. Подібний результат було виявлено в проспективному когортному дослідженні, в якому порівнювали показник виживаності 504 пацієнтів з ЦД та без нього, у яких розвинувся РПЗ у випробуванні скринінгу раку передміхурової залози, раку легень, колоректального раку і раку яєчників (PLCO). Після багатофакторного коригування смертність була значно вищою серед пацієнтів із діабетом порівняно з тими, хто не мав його (коефіцієнт ризику [HR] 1,52; 95% ДІ 1,14–2,04; $P < 0.01$).

Генетична схильність

Вважається, що РПЗ містить сімейний компонент приблизно у 10% випадків, а сімейний надлишок РПЗ пов'язаний з високим ризиком [15,62-65]. Ретроспективний огляд 175 сімей, в яких спостерігався РПЗ в сімейному анамнезі, показав, що генетична мутація була присутня в 28% сімей [66]. У проспективному дослідженні на основі реєстру за участю 5 179 осіб із 838 сімей було виявлено, що наявність лише 1 родича першого ступеня з РПЗ підвищує ризик РПЗ в 4,6 разів, тоді як наявність 2 уражених родичів першого ступеня підвищує ризик приблизно у 6,4 разів [67]. Аналіз 9 040 членів сімей з 1 718 родичами з РПЗ показав, що ранній початок РПЗ (тобто у віці <50 років) у сімейному анамнезі зумовлює більший ризик розвитку РПЗ (стандартизоване відношення захворюваності (СВЗ) 9,31; 95% ДІ 3,42–20,28; $P<0,001$), а позитивний ризик РПЗ зростає зі зменшенням віку початку захворювання (ВР 1,55; 95% ДІ 1,19–2,03 на рік) [68]. Генетичне підґрунтя цієї спадкової схильності в більшості випадків невідоме, і до 80% пацієнтів з РПЗ у сімейному анамнезі не мають відомої генетичної причини. Гени *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A* та *TP53* найчастіше асоціюються з патогенними гермінальними змінами (PGA) [69]. Спадкові мутації у гені *STK11* призводять до розвитку синдрому Пейтца-Єгерса, який асоціюється з виникненням поліпів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та підвищеним ризиком розвитку колоректального раку [70-72]. Ці особи також піддаються підвищеному ризику розвитку РПЗ, який, як повідомляється, зростає в 132 рази [73,74]. Крім того, *STK11* зазнає соматичної мутації приблизно в 5% випадків РПЗ [75].

Як і у випадку неспадкових форм панкреатиту, спадковий панкреатит також асоціюється з підвищеним ризиком РПЗ [76]. Деякі гени пов'язані з сімейною формою панкреатиту, включно з генами *PRSS1*, *SPINK1* та *CFTR* [77]. За оцінками ризик розвитку РПЗ у цих осіб зростає у 26–87 разів [35,78-80].

Синдром сімейної злоякісної меланоми (також відомий як синдром меланоми та РПЗ або синдром множинних диспластичних невусів, асоційований

з меланою [FAMMM]), спричинений спадковою мутацією гена *CDKN2A* (p16INK4a/p14ARF) [81]. Цей синдром асоціюється зі збільшенням ризику розвитку РПЗ у 20–47 разів [82, 83]. Крім того, пацієнти з синдромом меланоми та РПЗ можуть мати більш ранній початок РПЗ, ніж загальна популяція [84].

Синдром Лінча є найпоширенішою формою генетично детермінованої схильності до колоректального раку і спричинений спадковими мутаціями в генах з дефіцитом репарації помилок реплікації (MMR) ДНК (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* або *PMS2*) [85-90]. За оцінками, пацієнти з синдромом Лінча також піддаються приблизно у 9–11 разів підвищеному ризику РПЗ [91,92]. У вибірці з 96 пацієнтів з РПЗ було виявлено 2 мутації у гені *MSH6* MMR [93].

Мікросателітна нестабільність (MSI) також є прогностичним фактором для виживаності при багатьох видах раку, зокрема при раку ободової кишки, хоча рідко при АПЗ. Мікросателіти – це ділянки кодуючої та некодуючої ДНК, де повторюються короткі послідовності або окремі нуклеотиди ДНК. MSI викликається втратою активності MMR ДНК. Мутації в гермінальних генах MMR призводять до відсутності репарації будь-яких помилок, таких як дестабілізуючі помилки, внесені під час реплікації ДНК, які вкорочують або подовжують мікросателіти, які потім зберігаються в соматичних клітинах. Зразки пухлин можна оцінити за розмірами мікросателітних маркерів і класифікувати як високий рівень MSI (MSI-H), низький рівень (MSI-L) і стабільний рівень (MSS) [87,90]. Група експертів NCCN рекомендує тестування на MSI та/або MMR на наявній пухлинній тканині для пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною АПЗ.

Підвищена частота РПЗ також спостерігається в сім'ях, у яких є мутації *BRCA1/2* (генів сприйнятливості до раку грудної залози-1 та -2), хоча зв'язок з геном *BRCA2* краще встановлений [93-100]. У дослідженнях невибраних пацієнтів з РПЗ було виявлено мутації *BRCA1/2* з частотою від 4% до 7% [101, 102]. Ризик розвитку РПЗ у цих пацієнтів зростає в 2–6 разів, а вік початку захворювання нижчий за середній у загальній популяції [94,98,99]. Пацієнти з РПЗ, які мають єврейське походження субетносу ашкеназі, можуть мати більшу ймовірність отримати позитивний результат аналізу на мутацію *BRCA1/2*, при цьому поширеність виявлених мутацій у цій групі коливається від 5,5% до 19%, а мутації *BRCA2* є найчастішими [96,102-104].

BRCA1/2 також бере участь у шляху анемії Фанконі/BRCA. Цей шлях відповідає за відновлення міжниткових поперечних зшивок ДНК, і було виявлено, що певні мутації в інших генах шляху анемії Фанконі/BRCA, включно з *PALB2*, *FANCC* і *FANCG*, також збільшують сприйнятливість до РПЗ [100,105-107].

Секвенування повного геному дозволило виявити спадкові мутації у гені *ATM*, гені відповіді на пошкодження ДНК, у 2 розширених сім'ях з РПЗ в сімейному анамнезі [108]. Подальший аналіз виявив мутації гена *ATM* у 4 з 166 осіб з сімейним РПЗ. У вибірці з 96 пацієнтів з РПЗ 4% мали мутацію гена *ATM* [93].

Пацієнтам з РПЗ, щодо яких є підозра на спадковий пухлинний синдром, слід надати послуги з генетичного консультування [109]. Група експертів наголошує на важливості ретельного збору сімейного анамнезу при прийомі нового пацієнта з РПЗ. Зокрема, слід відзначити наявність у сімейному анамнезі панкреатиту, меланоми та РПЗ, колоректального раку, раку грудної залози та раку яєчників. Можна використовувати безкоштовний онлайн-інструмент для прогнозування ризику РПЗ під назвою PancPRO, який може допомогти визначити ризик [65]. Направлення на генетичне консультування може бути розглянуто для пацієнтів з діагнозом РПЗ, особливо тих, хто має родичів з раком або молодих людей, а також тих, хто має єврейське походження ашкеназі. Група експертів рекомендує тестування на спадкові мутації для будь-якого пацієнта з підтвердженим РПЗ та за наявності клінічної підозри на спадкову схильність. Наразі група експертів не визначає конкретний вік раннього початку РПЗ, хоча у попередніх дослідженнях сімейного РПЗ використовувався вік 50 років [68]. Якщо виявлено раковий синдром, родичам із групи ризику слід запропонувати звернутись за консультацією генетика. З відомим синдромом чи без нього, особам із підозрілим сімейним анамнезом слід надати рекомендації щодо стратегій зниження ризику, включно з припиненням куріння та зниженням маси тіла. Крім того, слід обговорити можливість скринінгу на рак підшлункової залози та інші види раку. Пацієнтам з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням, які є кандидатами на протипухлинну терапію, група експертів NCCN рекомендує проводити тестування на соматичні мутації, що включають поміж іншого злиття генів (ALK, NRG1, NTRK, ROS1), мутації (BRAF, BRCA1/2, HER2, KRAS, PALB2) та дефіцит MMR.

Коментар робочої групи: доступ до програмного забезпечення для прогнозування ризику РПЗ під назвою PancPRO можна отримати від авторів проекту Giovanni Parmigiani та Danielle Braun за відповідними електронними адресами: gp@jimmy.harvard.edu та dbraun@mail.harvard.edu.

Передзлоякісні пухлини підшлункової залози

Муцинозно-кістозні пухлини (МКП) та внутрішньопотокові або інтрадуктальні папілярно-муцинозні неоплазії (ІПМН) підшлункової залози являють собою кістозні ураження, які можуть бути невеликими та безсимптомними і їх часто виявляють випадково; МКП мають яєчникомі подібну структуру [110-112]. ІПМН можуть виникати в головній протоці та/або у розгалужених протоках. Ураження, що охоплюють головну протоку, піддаються вищому ризику злоякісного розвитку, ніж ті, що знаходяться в гілках, причому ризик становить близько 62% [113]. Ризик злоякісного розвитку МКП становить <15% [113].

Міжнародна група експертів розробила рекомендації щодо лікування ІПМН та МКП підшлункової залози, як і європейська група [114-115]. Міжнародна група настійно рекомендує резекцію відповідним пацієнтам з ІПМН головної протоки ≥ 10 мм [113]. Для ІПМН розгалуженої протоки спостереження вважається прийнятним варіантом для пацієнтів старшого віку або непридатних

пацієнтів, а також за наявності кіст без стигмат високого ризику. Пацієнтів з ІПМН головної протоки, які мають збільшений пристінковий вузол розміром ≥ 5 мм або знаходяться в голівці підшлункової залози, що спричиняє обтураційну жовтяницю, слід вважати кандидатами для резекції [113]. Пацієнти з видаленими ІПМН знаходяться під спостереженням за допомогою візуалізації для виявлення рецидивів. Що стосується МКП, міжнародна група рекомендує резекцію для всіх здорових пацієнтів, при цьому не спостерігається жодних рецидивів [113]. Європейська група дає схожі рекомендації [115].

Коментар робочої групи: Рак підшлункової залози (РПЗ) – це хвороба, результати лікування якої залишаються незадовільними, а за рівнем виживаності пацієнтів захворювання посідає останнє місце. Підшлункова залоза є однією з п'яти основних локалізацій раку, при яких протягом останніх 20 років зберігається чітка тенденція до підвищення рівня смертності, а РПЗ є єдиним раком, від якого смертність продовжує зростати [1].

На початку 2021 р. були опубліковані нові глобальні статистичні дані щодо захворюваності та смертності від 36 типів раку у 185 країнах світу (GLOBOCAN, 2020). Згідно з отриманими даними, онкологічна патологія є провідною причиною смерті та бар'єром, який важко подолати, у продовженні тривалості життя населення більшості країн світу. За 2020 р. у світі було зафіксовано 495 773 нових випадки РПЗ (2,6% від усіх випадків раку різних локалізацій) та 466 003 випадки смерті від нього (4,7% від усіх летальних випадків внаслідок раку). Найбільше нових хворих зареєстровано в країнах Азії (233 701) та Європи (140 116) [659]. За прогнозами Американської асоціації з вивчення раку (AACR), до 2030 р. у структурі смертності від раку РПЗ посяде друге місце та випереджає рак грудної, передміхурової залози та колоректальний рак. Нові досягнення у скринінгу, профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань можуть вплинути на рівень захворюваності та/або смертності від раку, але для реалізації цієї мети необхідна тісна співпраця науковців і працівників системи охорони здоров'я [660].

Відповідно до бюлетеня Національного канцер-реєстру України № 22 «Рак в Україні 2019-2020», загальна кількість випадків РПЗ склала 4 527 (з них частка морфологічно підтверджених діагнозів – 35,9%, гістологічно підтверджених – 32,3%, без визначеного морфологічного типу – 17,3%), а випадків смерті від цього захворювання – 3430 [661].

Скринінг РПЗ

Особам без симптомів зазвичай не рекомендують рутинний скринінг РПЗ. Однак систематичний огляд, що включає 5 досліджень, показав, що скринінг безсимптомних осіб з сімейним анамнезом РПЗ був пов'язаний з більшою кількістю радикальних резекцій ($P=0,011$) і довшою медіаною виживаності (МВ) ($P<0,001$) [116]. Безсимптомні особи з високим ризиком РПЗ (тобто ті, родичі першого ступеня яких мають РПЗ) пройшли обстеження за допомогою ендоскопічного ультразвукового дослідження (ЕУД) у проєкті Скринінг РПЗ 2 (CAPS2) [117]. Преінвазивні новоутворення підшлункової залози були виявлені

у 10% пацієнтів групи високого ризику, що свідчить про те, що ЕУД може мати багатообіцяючу роль у скринінгу пацієнтів, які піддаються високому ризику. Преінвазивні новоутворення підшлункової залози були виявлені у 10% пацієнтів із групи високого ризику, що свідчить про те, що УЗД може відігравати багатообіцяючу роль у скринінгу пацієнтів із групою високого ризику. Консорціум CAPS оприлюднив результати свого дослідження CAPS3, у якому 225 безсимптомних осіб із групи високого ризику пройшли незалежний (сліпий) скринінг один раз за допомогою КТ, МРТ та ЕУД [118]. У цьому дослідженні було виявлено, що 42% осіб мали аномалії. Оперативні втручання перенесли 5 осіб, з них у 3 виявлено дисплазію високого ступеня при малих ІПЯМ та інтраепітеліальні неоплазії. Коли порівнювали результати 3 методів скринінгу, УЗД виявило аномалії у 42% осіб проти 33% і 11% для МРТ і КТ відповідно.

Діагностичну потужність скринінгу РПЗ за допомогою ЕУД у безсимптомних осіб з високим ризиком сімейного захворювання також досліджували у Нідерландах [120], у той час як у німецькому дослідженні використовували ЕУД плюс магнітно-резонансну томографію (МРТ)/магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) у аналогічній групі високого ризику [121]. Хоча у цілому результати цих досліджень виглядають багатообіцяючими, можливість малігнізації передінвазивних уражень підшлункової залози та вплив скринінгу на виживаність наразі незрозумілі. Отримані результати дозволяють припустити, що МРТ/МРХПГ може бути корисним доповненням або неінвазивною альтернативою УЗД для скринінгу РПЗ.

У майбутньому можуть виявитись корисними нові методи скринінгу для виявлення пацієнтів з раннім РПЗ, а не з передінвазивними ураженнями. Прикладами експериментальних методів є біомаркери мікроРНК у цільній крові та профілювання сироваткового метаболізму [122-125]. Крім того, як можливий біомаркер для скринінгу досліджують циркулюючу безклітинну ДНК. У одному дослідженні було виявлено здатність диференціювати панкреатит від РПЗ з чутливістю 91,2% та специфічністю 90,8% за патернами метилювання позаклітинної ДНК в плазмі [126]. Крім того, рівень вуглеводного антигену (СА) 19-9 може підвищитись у пацієнтів за 2 роки до діагностування РПЗ, що вказує на те, що СА 19-9 може бути біомаркером для скринінгу пацієнтів високого ризику [127].

У 2011 році відбувся міжнародний саміт консорціуму CAPS за участю 49 експертів різних дисциплін для розробки консенсусних настанов зі скринінгу РПЗ [128]. Група рекомендує пройти скринінг за допомогою УЗД та/або МРТ/МРХПГ особам з високим ризиком, тобто тим, хто має родичів першого ступеня з РПЗ, носіям мутацій *p16* або *BRCA2* з ураженим родичем першого ступеня, пацієнтам з синдромом Пейтца-Єгерса та пацієнтам з синдромом Лінча та ураженим родичем першого ступеня з РПЗ. Група також дійшла висновку, що необхідні додаткові докази щодо оптимального ведення пацієнтів з виявленими ураженнями, віку для початку скринінгу та інтервалів скринінгу.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови МРТ/МРХПГ не рекомендована для рутинного застосування в якості скринінгу РПЗ.

Діагностика, стадіювання, критерії резектабельності

На протокову аденокарциному та її варіанти припадають понад 90% злоякісних новоутворень підшлункової залози. Симптоми цього захворювання можуть включати втрату маси тіла, жовтяницю, «плаваючий» кал, біль, диспепсію, нудоту, блювання та іноді панкреатит, однак ранніх попереджувальних ознак РПЗ не встановлено. Як було зазначено раніше, раптовий розвиток ЦД 2-го типу у пацієнтів у віці 50 років і старше може бути пов'язаний з РПЗ; у пацієнтів з тривалим ЦД також може розвинути РПЗ. Отже, наявність карциноми підшлункової залози слід підозрювати у пацієнтів з ЦД з незвичайними проявами, такими як абдомінальні симптоми та безперервна втрата маси тіла.

На відміну від багатьох інших видів раку, візуалізація є основним інструментом, за допомогою якого визначають стадію РПЗ. У передопераційний період високоякісна багатофазна візуалізація може допомогти розрізнити пацієнтів, які підлягають радикальній резекції, пацієнтів з гранично-резектабельним та нерезектабельним захворюванням. Критерії визначення резектабельного захворювання вказують на перевагу специфічності над чутливістю, щоб уникнути відмови від операції пацієнтам з потенційно резектабельною пухлиною [129]. Тому всім пацієнтам, щодо яких виникає клінічна підозра на РПЗ або спостерігаються ознаки розширеної протоки (стриктури), необхідно провести первинне обстеження за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) черевної порожнини, виконаної відповідно до спеціального протоколу КТ підшлункової залози (ПЗ) [130]. Крім того, група експертів рекомендує виконання візуалізації після неoad'ювантного лікування для належного стадіювання та оцінки статусу резектабельності. Подальші рішення про діагностику та операбельний стан передбачали консультацію багатопрофільної групи з використанням відповідних методів для оцінки ступеня поширення захворювання. Група експертів рекомендує, щоб в ідеалі багатопрофільний огляд включав фахівців таких дисциплін, як діагностична візуалізація, інтервенційна ендоскопія, медична онкологія, променева онкологія, хірургія, патологія, геріатрична медицина та паліативна допомога.

Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC) розробив критерії стадіювання АПЗ, які базуються на класифікації за принципом пухлина/вузол/метастаз (TNM) [131-132]. Хоча при розробці критеріїв TNM-стадіювання РПЗ у 7-му виданні посібника AJCC зі стадіювання раку було враховано той факт, що пухлини підшлункової залози оцінюють перед операцією за допомогою КТ або МРТ для визначення операбельного стану, ці критерії стадіювання також включають інформацію, яку можна визначити лише шляхом післяопераційної патоморфологічної оцінки видаленої пухлини [132,133 133]. У 8-му виданні посібника AJCC зі стадіювання раку визначення N-категорії було переглянуто; N1 визначено як 1-3 метастатичних лімфатичних вузлів, а N2 – ≥ 4

метастатичних лімфатичних вузлів. Крім того, наразі Т -категорія має визначення на основі розміру, а категорія Т4 більше не включає операбельність [134]. Валідаційні дослідження змін до 8-го видання посібника AJCC щодо Т- та N-стадіювання виявили, що порівняно із 7-м виданням внесені зміни сприяють покращенню стратифікації пацієнтів з видаленими пухлинами відповідно до ураження лімфатичних вузлів, при цьому зберігається прогностична точність [135,136].

Однак для клінічних цілей більшість установ-членів NCCN використовують систему клінічної класифікації, засновану в основному на результатах візуалізації до хірургічної операції. Після стадіювання КТ грудної клітки і тазової порожнини за протоколом КТ ПЗ (та ЕУД з біопсією за клінічними показаннями та/або МРТ для недиференційованих уражень печінки та/або позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)/КТ у пацієнтів з високим ризиком для виявлення позапанкреатичних метастазів) або ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) для розміщення стенту за наявності жовтяниці або відсутності діагнозу під час попереднього розміщення (або черезшкірної черезпечінкової холангіографії у деяких випадках), аналізи показників функції печінки та вимірювання вихідного рівня СА 19-9 (у пацієнтів з механічною жовтяницею тільки після декомпресії та нормалізації рівня білірубіну), а також генетичного консультування і тестування на спадкові мутації, якщо діагноз підтверджено або пацієнт має метастатичне захворювання, захворювання класифікують у такий спосіб: 1) резектабельне; 2) гранично-резектабельне (тобто пухлини, які вражають прилеглі структури так, що вони не можуть бути ані чітко резектабельними, ані чітко нерезектабельними з високим шансом резекції R1); 3) місцевопоширене (тобто пухлини, які вражають прилеглі структури до такого ступеня, що робить їх нерезектабельними, незважаючи на відсутність ознак метастатичного захворювання); або 4) метастатичне, і ця система використовується в усьому тексті.

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати додаткову інформацію:

1. При клінічній підозрі на РПЗ рекомендовано проводити первинне обстеження за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) живота і тазу, виконаної відповідно до спеціального протоколу КТ підшлункової залози (ПЗ) [662,663].

2. Для завершення стадіювання рекомендовано виконувати КТ грудної клітки з контрастуванням за відсутності протипоказів. Допускається первинно виконувати КТ трьох зон (грудна клітка, живіт, таз). NCCN дозволяє це робити в примітках «відповідно до інституційного уподобання» [663].

3. Примітка k - «Може виконуватися МРТ високої якості замість КТ». За умов наявного обладнання та протоколу. [663].

- Ця перевага щодо використання КТ як основного інструменту візуалізації в багатьох лікарнях і центрах візуалізації головним чином пов'язана з вищою вартістю та відсутністю широкої доступності високоякісної МРТ порівняно з КТ.

- *МРТ рекомендована як «інструмент вирішення проблем» в таких випадках: відсутня візуалізація пухлини на КТ чи потрібна додаткова морфологічна характеристика утворення, додаткова оцінка потоків, недетерміновані ураження в печінці, тяжка алергія на йодовмісний контраст, а також пацієнтам з групи високого ризику.*

4. Якщо МРТ живота була виконана як первинне дослідження, для завершення стадіювання наступним кроком має бути виконання КТ всіх трьох зон (грудна клітка, живіт та малий таз) з внутрішньовенним контрастом з дотриманням вимог панкреатичного протоколу.

5. Високоякісний спеціальний метод візуалізації підшлункової залози слід використовувати при початковому обстеженні (навіть якщо уже є дані стандартної КТ), бажано протягом 4 тижнів до операції та неоад'ювантного лікування, щоб забезпечити належне визначення стадії та оцінку статусу резектабельності [663,143]. За можливості візуалізація має передувати стентуванню. [663].

Обстеження за допомогою візуалізації

Протокол КТ та МРТ підшлункової залози

Мультиспіральна КТ-ангіографія, що виконується шляхом отримання тонких, переважно субміліметрових, осьових зрізів за допомогою двофазного протоколу КТ ПЗ, із зображеннями, отриманими у панкреатичній та порталній фазах при контрастному посиленні, є кращим інструментом для спеціальної візуалізації ПЗ. Зону охоплення можна розширити, щоб охопити грудну клітку і порожнину таза для повного визначення стадії відповідно до встановлених процедур у межах установи. Перевага надається багатоплощинній реконструкції, оскільки вона дозволяє точно візуалізувати зв'язок первинної пухлини з судинною мережею брижі, а також виявити субсантиметрові метастатичні утворення [129,130,137]. Дослідження показують, що від 70% до 85% пацієнтів, у яких за допомогою КТ було виявлено резектабельні пухлини, були здатні перенести резекцію [129,138-142]. Однак чутливість КТ щодо невеликих метастазів у печінку та очеревину обмежена. Якісну КТ слід виконати не пізніше ніж за 4 тижні до операції [143].

Різниця в контрастному посиленні між паренхімою та аденокарциномою сягає піку під час фази ПЗ, що забезпечує чітке розмежування між гіповаскулярним ураженням ПЗ та рештою органу. Багатофазний протокол КТ ПЗ також дозволяє покращити візуалізацію важливих артеріальних (таких як черевний стовбур, ВБА, печінкова артерія) і венозних структур (таких як ВБВ, селезінкова вена, ВВ), у такий спосіб забезпечуючи оцінку пухлинної інвазії судин. Вся ця інформація може покращити передбачення операбельності. Програмне забезпечення, що дозволяє тривимірну реконструкцію даних візуалізації, може надати додаткову корисну інформацію про анатомічний зв'язок між пухлиною ПЗ та оточуючими кровоносними судинами та органами, тому перевага надається багатоплощинній реконструкції. Однак може знадобитись подальша розробка цієї технології, перш ніж вона буде інтегрована в стандартну клінічну практику [141].

Пацієнти зазвичай звертаються до онколога з уже виконаною КТ. Експерти вважають, що якщо комп'ютерна томографія високої якості, її може бути достатньо. Якщо ні, рекомендується повторити КТ високої якості за спеціальним панкреатичним протоколом. Було показано, що така селективна повторна візуалізація змінює стадіювання та лікування пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози в 56% випадків, ретроспективно розглянутих в одному закладі [144]. ПЕТ/КТ можна розглядати після офіційного протоколу КТ підшлункової залози у пацієнтів із високим ризиком для виявлення додаткових метастазів підшлункової залози. Це не є заміною для високоякісної КТ з контрастним підсиленням. Протокол МРТ підшлункової залози з контрастом може бути корисним доповненням до КТ при визначенні стадії РПЗ, особливо з метою характеристики КТ-недиференційованих уражень печінки, та у разі, коли підозрювані пухлини підшлункової залози не видно на КТ, або при алергії на контрастну речовину [145,146].

Нещодавно багатопрофільна консенсусна група експертів визначила стандартизовану мову для звітування про результати візуалізації [130]. Така уніфікована звітність може допомогти підвищити точність та узгодженість стадіювання для визначення оптимальних стратегій лікування для окремих пацієнтів і може дозволити порівняння між дослідженнями та установами для цілей дослідження. Використання шаблону також забезпечує комплексну оцінку та реєстрацію усіх критеріїв візуалізації, необхідних для оптимального стадіювання, отже, може допомогти у визначенні оптимальної стратегії ведення. Отже група експертів рекомендує використання шаблону звіту радіологічного стадіювання. Шаблон, рекомендований групою експертів, включає морфологічну оцінку, оцінку стану артерій і вен, а також оцінку позапанкреатичних ділянок [130]. Морфологічна оцінка включає реєстрацію таких показників, як зовнішній вигляд, розмір і локалізація пухлини, а також наявність звуження або різкого обриву вірсунгової протоки або жовчного дерева. Оцінка стану артерій має включати огляд черевного стовбура, ВБА та загальної печінкової артерії. Слід також звернути увагу на артеріальні варіанти, вказати який тип, контакт солідної пухлини та м'яких тканин з судиною, ущільнення жирової клітковини та фокальне звуження судин або нерівність контурів. Оцінка стану вен має включати огляд головної ВВ та ВБВ. Також необхідно зареєструвати наявність тромбу у вені та венозних колатералів (з визначенням пухлинного і не-пухлинного типу тромбу). Оцінка позапанкреатичних ділянок має включати реєстрацію уражень печінки, очеревинних або сальникових вузликів, асцитів, підозрілих лімфатичних вузлів та інших наявних позапанкреатичних вогнищ.

Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД)

У різних установах-членах NCCN по-різному використовуються додаткові методи стадіювання, такі як ЕУД. Аналіз 20 досліджень і 726 випадків РПЗ показав, що ЕУД для стадіювання Т1-2 має чутливість і специфічність 0,72 та 0,90 відповідно [147]. Чутливість і специфічність для стадіювання Т3-4 становить 0,90 та 0,72 відповідно [148-151]. ЕУД може використовуватись для

розрізнення доброякісних і злоякісних стриктур або стенозу, оскільки тяжкий стеноз і виражена проксимальна дилатація найчастіше вказують на розвиток злоякісного процесу [152]. ЕУД також можна використовувати для оцінки періампулярних утворень, розрізняючи інвазивні та неінвазивні ураження. Крім того, ЕУД відіграє важливу роль у покращенні характеристики кістозних уражень ПЗ завдяки можливості аспірації вмісту кісти для подальшого цитологічного, біохімічного та молекулярного аналізу. Під час ЕУД злоякісні кістозні ураження можуть проявлятися у вигляді гіпоехогенної кістозної/солідної пухлини або у вигляді складної кісти, і вони часто асоціюються з розширеною вірсунговою протокою. Деякі терапевтичні втручання також можна проводити за допомогою ЕУЗД (наприклад при целиакії, невродізі, видаленні асцитів). Оскільки ця процедура залежить від фахівця, у використанні можуть виникати певні розбіжності через різні технічні можливості та наявний досвід.

Вважається, що використання ЕУД для стадіювання доповнює протокол КТ ПЗ, який є золотим стандартом. Основною функцією ЕУД є отримання тканини для цитологічної діагностики, але іноді можна виявити додаткову діагностичну інформацію. ЕУД надає додаткову інформацію щодо пацієнтів, чий початковий знімок не показує ураження або чий ураження мають сумнівне залучення кровоносних судин або лімфатичних вузлів [148-151]. Оскільки варіації в анатомії печінкової артерії зустрічаються у 45% осіб, а ЕУД значною мірою залежить від оператора, ЕУД не рекомендується використовувати як рутинний інструмент для визначення стадії і не слід використовувати для оцінки ураження судин.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови в Україні проведення пункційної біопсії під контролем ЕУД є обмеженим. Пункційна біопсія під контролем ЕУД виконується тільки в поодиноких центрах. Натомість може застосовуватись біопсія пухлини підшлункової залози під контролем КТ, УЗД, лапароскопії, лапаротомії (у випадках відсутності можливості скерування пацієнта в медичні заклади, які мають можливість проведення малоінвазивних втручань). Можливість проведення біопсії повинно бути забезпечено у кожному медичному закладі, де проводиться лікування пацієнтів із новоутвореннями підшлункової залози.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія та перкутанна черезпечінкова холангіографія

ЕРХПГ — це техніка, яка поєднує ендоскопічні та флюороскопічні процедури та, як правило, обмежується терапевтичними втручаннями [153]. ЕРХПГ є кращою рекомендацією для пацієнтів, у яких діагноз встановлено або діагностований під час попередньої біопсії та без ознак метастатичного захворювання, які потребують декомпресії жовчних шляхів і які проходять додаткову візуалізацію з ЕУД, щоб допомогти встановити діагноз [154]. Таким чином, з терапевтичної точки зору ЕРХПГ дозволяє встановити стент і може використовуватися для полегшення обструкції жовчовивідних шляхів, коли

хірургічне втручання не розглядається або якщо операцію потрібно відкласти. Проте можна уникнути декомпресії жовчовивідних шляхів у пацієнтів без симптоматичної гіпербілірубінемії, які мають оперуватися [155-157].

Існують випадкові анатомічні міркування, які перешкоджають встановленню стента ЕРХПГ. У цих випадках полегшення обструкції жовчних шляхів можна досягти шляхом встановлення стента через печінку за допомогою РТС [158].

ПЕТ/КТ

Також було оцінено корисність ПЕТ/КТ для діагностики пацієнтів з раком підшлункової залози. У ретроспективному дослідженні використання ПЕТ/КТ за стандартним протоколом КТ показало підвищену чутливість для виявлення метастатичного захворювання в порівнянні зі стандартним протоколом КТ або ПЕТ/КТ окремо [159]. Чутливість ПЕТ/КТ окремо, стандартної КТ та комбінації ПЕТ/КТ та стандартної КТ у виявленні метастатичного захворювання становила 61%, 57% та 87% відповідно. У цьому дослідженні клінічне лікування 11% пацієнтів з інвазивним раком підшлункової залози було змінено в результаті результатів ПЕТ/КТ. Тим не менш, роль ПЕТ/КТ у цій ситуації розвивається і ще не встановлена [160,161]. ПЕТ/КТ не є заміною високоякісної КТ з контрастом, хоча її можна розглядати як доповнення до формального протоколу КТ підшлункової залози у пацієнтів групи високого ризику. Показники пацієнтів, які піддаються високому ризику метастатичного захворювання, можуть включати гранично-резектабельне захворювання, помітне підвищення рівня СА 19-9, великі первинні пухлини, великі регіонарні лімфатичні вузли та наявність виражених симптомів.

Лапароскопія

Лапароскопія є ще одним потенційно корисним діагностичним інструментом для стадіювання, що допомагає ідентифікувати перитонеальні, капсулярні або серозні імплантаційні метастази в печінку, які можна пропустити навіть при використанні протоколу КТ ПЗ [162-164]. Ефективність лапароскопії залежить від якості передопераційної візуалізації та ймовірності або метастатичне захворювання. Ключовою метою є уникнення непотрібної лапаротомії, яка виконується приблизно у 23% пацієнтів, для яких планується радикальна операція, хоча рутинне використання лапароскопічного стадіювання є суперечливим [163]. Існує певне занепокоєння, що лапароскопія може сприяти рецидивам у місці троакара та прогресуванню захворювання очеревини, але ці занепокоєння ґрунтуються на клінічних спостереженнях та експериментальних даних досліджень на тваринах та *in vitro*, а одне ретроспективне дослідження (N = 235) виявило, що стадіювання лапароскопії не було суттєво пов'язані з поганими результатами [165]. Група експертів не вважає постановочну лапароскопію заміною передопераційної візуалізації низької якості.

Деякі дані підтверджують вибіркового підхід до лапароскопічного стадіювання (тобто його виконують, якщо знімки високоякісної візуалізації або певні клінічні показники вказують на можливу наявність прихованого

метастатичного захворювання) [166]. Наприклад, передопераційний рівень СА 19-9 у сироватці крові >100 Од/мл або >215 Од/мл асоціюється з більшою ймовірністю поширеного захворювання та підвищеною вірогідністю позитивного результату при лапароскопічному стадіюванні [167,168]. У проспективному огляді з 838 пацієнтів, у яких під час візуалізації в період з 1999 по 2005рр. було діагностовано резектабельні пухлини підшлункової залози, у 14% після подальшої лапароскопії було виявлено неоперабельне захворювання (21% вихід, якщо розглядати лише аденокарциному підшлункової залози) [169]. Характеристики, пов'язані зі збільшенням лапароскопічного результату неоперабельне захворювання включає розташування пухлини, гістологію пухлини, наявність втрати ваги та жовтяниці, а також установу, де проводять візуалізацію оцінка.

Діагностичне лапароскопічне стадіювання, метою якого є виключення метастазів, не виявлених методами візуалізації (особливо для пацієнтів з ураженням тіла і хвоста), зазвичай використовується в деяких установах-членах NCCN перед хірургічним втручанням або хіміопроменевою терапією (ХПТ) або вибірково у пацієнтів, які піддаються вищому ризику дисемінованого захворювання (тобто за результатами візуалізації помітно підвищені регіонарні лімфатичні вузли). Тому лапароскопічне стадіювання можна розглянути для пацієнтів з резектабельним РПЗ, які, як вважають, піддаються підвищеному ризику розвитку дисемінованого захворювання, а також для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням до призначення неoad'ювантної терапії. Інтраопераційне ультразвукове дослідження може використовуватись як додатковий метод діагностики під час лапароскопічного стадіювання для подальшої оцінки стану печінки, пухлини та ураження судин. Група експертів вважає, що позитивний результат цитології змивів, отриманий за допомогою лапароскопії або лапаротомії, вказує на захворювання M1 [170].

Коментар робочої групи: до пацієнтів, які піддаються вищому ризику дисемінованого захворювання відносяться ті, що мають за результатами візуалізації гранично-резектабельне захворювання, великі первинні пухлини, великі регіонарні лімфатичні вузли, а також помітне підвищення СА 19-9, виражені симптоми, надмірну втрату маси тіла, сильний біль.

Біопсія

Хоча перед хірургічним втручанням не потрібно встановлювати патоморфологічний діагноз, він необхідний перед призначенням неoad'ювантної терапії та пацієнтам з місцевопоширеним РПЗ або метастатичним захворюванням. Патоморфологічний діагноз АПЗ часто встановлюють за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) під контролем ЕУД (оптимально) або КТ. У пацієнтів з резектабельним захворюванням слід віддавати перевагу ТАПБ під контролем ЕУД перед ТАПБ під контролем КТ через кращу діагностичну потужність, безпеку та потенційно нижчий ризик дисемінування клітин пухлини в очередину при застосуванні ТАПБ під контролем ЕУД в порівнянні з черезшкірним підходом [171-173]. Додаткові

ризика ТАПБ під контролем КТ включають можливість збільшення кровотечі та інфекції через необхідність проходження судин і кишечника. ТАПБ під контролем ЕУД також забезпечує перевагу отримання додаткової інформації про стадію під час біопсії.

ТАПБ під контролем ЕУД – це дуже точний і надійний метод визначення злоякісного розвитку захворювання. У мета-аналізі, що включав 20 досліджень за участю 2 761 пацієнтів, чутливість та специфічність при діагностиці солідних пухлин підшлункової залози становили 90,8% та 96,5% відповідно [174]. У рідкісних випадках, коли у пацієнта з гранично-резектабельним або нерезектабельним захворюванням неможливо виконати ТАПБ під контролем ЕУД, існують інші прийнятні методи біопсії. Наприклад, внутрішньопротокову біопсію можна виконати шляхом ендоскопічної холангіоскопії [175]. Іншими альтернативами є черезшкірний доступ або лапароскопічна біопсія [172,176]. Під час ЕРХПГ також можна зробити браш-біопсію або отримати біоптат з вірсунгової протоки, часто виявляючи злоякісну цитологію, що відповідає АПЗ.

Якщо біопсія не підтверджує злоякісний процес, слід виконати щонайменше 1 повторну біопсію; слід віддати перевагу ТАПБ під контролем ЕУД або товстоголкової біопсії у центрі, де відбувається не менше 15-20 резекцій підшлункової залози на рік, хоча розробляються нові методи діагностики злоякісних панкреатобіліарних пухлин (наприклад, холангіопанкреатоскопія) для випадків, коли необхідна повторна біопсія [177]. За можливості пацієнтам з гранично-резектабельним захворюванням рекомендується товстоголкова біопсія, щоб отримати достатньо тканини для можливих допоміжних досліджень, таких як геномний аналіз або тестування на MSI. Слід розглянути альтернативні діагнози, у тому числі аутоімунний панкреатит. Перед призначенням хіміотерапії (ХТ) або променевої терапії слід отримати позитивний результат біопсії. Однак перед хірургічною резекцією при резектабельному або гранично-резектабельному захворюванні не потрібне підтвердження злоякісного новоутворення за допомогою біопсії, а не інформативна біопсія не має відкласти виконання хірургічної резекції у разі, коли клінічна підозра на РПЗ є обґрунтованою.

Коментар робочої групи: клінічний маршрут пацієнтів з РПЗ, в тому числі й призначення ХТ або променевої терапії без морфологічної верифікації за результатами клініко-лабораторного та радіологічного співставлення має визначатись із залученням мультидисциплінарної команди.

Зміни, що розвиваються в молекулярному аналізі раку підшлункової залози, змусили деякі установи спробувати придбати додаткову збагачену пухлиною тканину, фіксовану формаліном і залиту парафіном, для зберігання для майбутніх геномних досліджень. Для отримання таких зразків тканини можна використовувати кілька методів, у тому числі біопсію керна, але експерти вважають, що біопсія керна не повинна замінювати ТАПБ під контролем ЕУД, а скоріше може бути зроблена на додаток до ТАПБ під контролем ЕУД. Досягнення у сфері молекулярного аналізу РПЗ дозволяють виявити соматичні

мутації в генах *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A* та *SMAD4* з матеріалу, отриманого під час біопсії [178,179]. Наразі для лікування РПЗ розробляються і досліджуються молекулярні таргетні препарати [180].

Біомаркери

У зв'язку з аденокарциномою підшлункової залози було вивчено багато асоційованих з пухлиною антигенів, включаючи карциноембріональний антиген (СЕА), панкреатичний антионкофетальний антиген, тканинний поліпептидний антиген, СА 125 і СА 19-9. Експерти визнають важливість ідентифікації біомаркерів для раннього виявлення цього важкого захворювання, і підкреслюють необхідність збору та обміну тканинами, щоб допомогти прискорити відкриття прогностичних біомаркерів. Наприклад, мета-аналіз, який включає 8 досліджень, виявив, що S100 кальційзв'язуючий білок Р (S100P) демонструє високу чутливість (0,87; 95% ДІ, 0,83–0,90) і специфічність (0,88; 95% ДІ, 0,82–0,93) для діагностики раку підшлункової залози [181]. Панель біомаркерів, що складається з імуноаналізів TIMP1 і LRG1, а також СА 19-9 покращив виявлення ранньої стадії раку підшлункової залози порівняно з СА 19-9 окремо [182].

СА 19-9

СА 19-9, сіалъований Льюїс-антиген А, є валідованим і найбільш клінічно корисним біомаркером для раннього виявлення РПЗ і подальшого спостереження за пацієнтами. СА 19-9 зазвичай експресується та виділяється при захворюваннях ПЗ та гепатобіліарної системи і при багатьох злоякісних пухлинах; тому він не є пухлиноспецифічним. Однак ступінь підвищення рівня СА 19-9 може бути корисним для диференціації АПЗ від запальних захворювань ПЗ [183]. СА 19-9 потенційно може використовуватись в діагностиці, скринінгу, стадіюванні, визначенні операбельності, як прогностичний маркер після резекції та як предиктивний маркер відповіді на ХТ [184].

СА 19-9 є хорошим діагностичним маркером з чутливістю від 79% до 81% і специфічністю від 80% до 90% у пацієнтів із симптомами, але його низька позитивна предиктивна цінність робить його поганим біомаркером для скринінгу [185, 186]. Передопераційний рівень СА 19-9 корелює як зі стадією AJCC, так і з резектабельністю, отже, може надати додаткову інформацію для стадіювання та визначення операбельності, разом з даними візуалізації, лапароскопії та біопсії [187-189].

СА 19-9 також є корисним прогностичним та предиктивним маркером РПЗ на різних стадіях. При резектабельному захворюванні, наприклад, низький післяопераційний рівень СА 19-9 у сироватці або послідовне зниження рівня СА 19-9 після операції є прогностичним фактором виживаності пацієнтів, які перенесли резекцію [186,187,189-195]. У проспективному дослідженні пацієнтів, які перенесли операцію хірургічного втручання з лікувальною метою, середня виживаність для групи пацієнтів із пострезекційним рівнем СА 19-9 <180 Од/мл була значно вищою порівняно з групою з вищими рівнями СА 19-9 після операції (HR, 3,53; P < 0,0001) [191].

Проведений аналіз 260 пацієнтів з резектабельною пухлиною підтверджують прогностичне значення післяопераційного рівня СА 19-9 щодо користі ад'ювантної терапії [194]. Серед пацієнтів з рівнем СА 19-9 <90 Од/мл, ті, хто отримував ад'ювантну терапію (переважно на основі гемцитабіну), мали більший показник виживаності без рецидиву (ВБР), ніж ті, хто не отримував таку терапію (26,0 місяців проти 16,7 місяців; $P=0,011$). І навпаки, пацієнти з вищим рівнем СА 19-9 не отримали користі від ад'ювантної терапії, при цьому ВБР становила 16,2 місяців та 9,0 місяців для тих, хто отримував чи не отримував ад'ювантну терапію відповідно ($P=0,719$). У цьому ж дослідженні 11 пацієнтів з рівнем СА 19-9 після ад'ювантної терапії менше 37 Од/мл не померли від РПЗ, тоді як 8 пацієнтів з підвищеним рівнем СА 19-9 після ад'ювантної терапії мали медіану ВБР 19,6 місяців, що свідчить про можливу прогностичну користь рівня СА 19-9 після ад'ювантної терапії в цьому випадку.

У дослідженні, за умови проведення неoad'ювантної терапії при гранично-резектабельному захворюванні, проведеному за участю 141 пацієнта в University of Texas MD Anderson Cancer Center, було виявлено, що після лікування рівень СА 19-9 є належним прогностичним маркером у пацієнтів, які отримували неoad'ювантну терапію з подальшою резекцією чи без неї [196]. Це дослідження показало, що нормалізація рівня СА 19-9 до менш ніж 40 Од/мл зумовлює збільшення ЗВ у пацієнтів з не видаленою (15 місяців проти 11 місяців; $P=0,02$) та видаленою (38 місяців проти 26 місяців; $P=0,02$) пухлиною.

Певні дані вказують на значення СА 19-9 як прогностичного маркера при поширеному захворюванні [190,197,198]. У проспективному дослідженні пацієнтів із поширеним РПЗ було виявлено, що рівень СА 19-9 до лікування є незалежним прогностичним фактором виживаності [197]. Крім того, було встановлено, що зміна рівня СА 19-9 під час ХТ у пацієнтів з поширеним захворюванням є інформативною для оцінки користі лікування, хоча дані не повністю узгоджуються [197-202]. Наприклад, дослідження, яке об'єднало дані окремих пацієнтів з 6 проспективних досліджень, показало, що зниження рівня СА 19-9 від вихідного рівня після операції та 2-х курсів ад'ювантної терапії асоціюється з кращим результатом [190]. Справді, підвищення на $<5\%$ рівня СА 19-9 також асоціювалось з покращенням показників порівняно з пацієнтами з більшим підвищенням (ЗВ 10,3 місяців проти 5,1 місяців; $P=0,002$).

Слід зазначити, що СА 19-9 може бути невиявленим у осіб з негативним результатом аналізу на антиген Льюїса. Крім того, рівень СА 19-9 може підвищитись в результаті інфекції жовчних шляхів (холангіту), запалення або обструкції жовчних шляхів (незалежно від етіології) і не обов'язково вказує на рак чи прогресуюче захворювання [204,205]. Тому передопераційне вимірювання рівнів СА 19-9 (категорія 3) найкраще проводити після завершення декомпресії жовчних шляхів і досягнення нормального рівня білірубіну. Якщо декомпресія жовчних шляхів не проводиться пацієнту з жовтяницею, можна оцінити рівень СА 19-9 (категорія 3), але він не є точним вихідним показником.

Група експертів рекомендує визначення рівнів СА 19-9 у сироватці після неoad'ювантного лікування, перед хірургічним втручанням, після операції

безпосередньо перед призначенням ад'ювантної терапії та в цілях спостереження (категорія 2В). Група експертів наголошує на важливості визначення рівня СА 19-9 безпосередньо перед терапевтичним втручанням, щоб мати чіткий вихідний рівень, на основі якого слід контролювати відповідь (наприклад, до та після неoad'ювантної терапії у пацієнтів з пухлинами, які є гранично-резектабельними). Слід зазначити, що для кількісної оцінки цього пухлино-асоційованого антигену доступна низка різних методів. Вимірювання сироваткового рівня СА 19-9 за допомогою одного методу тестування не можна екстраполювати на результати, отримані за допомогою іншого.

Диференційна діагностика

Хронічний панкреатит та інші доброякісні стани є можливими диференційними діагнозами у пацієнтів з підозрою на РПЗ [206-210]. Аутоімунний панкреатит, рідкісна форма хронічного панкреатиту, також відома як лімфоплазмоцитарний склерозуючий панкреатит, є гетерогенним захворюванням, яке може проявлятися клінічними та радіологічними характеристиками РПЗ, такими як жовтяниця, втрата маси тіла, підвищений рівень СА 19-9 і наявність дифузного збільшення ПЗ, стриктури вірсунгової протоки або вогнищеве об'ємне утворення у ПЗ [208,211-213]. Класичним виглядом ПЗ на КТ черевної порожнини у пацієнтів з дифузним ураженням ПЗ є ковбасоподібне збільшення органу з капсулоподібним периферичним обідком, що оточує ПЗ, хоча в деяких випадках спостерігається вогнищеве збільшення ПЗ [212]. Основні гістологічні ознаки аутоімунного панкреатиту включають виражену лімфоцитарну інфільтрацію паренхіми ПЗ із супутнім фіброзом.

Крім того, результати тонкогोलкової аспіраційної біопсії можуть бути неправильно інтерпретовані як злоякісні або підозрювані злоякісні утворення [214,215]. Як доброякісне захворювання, яке можна ефективно лікувати кортикостероїдами, аутоімунний панкреатит слід відрізняти від РПЗ, щоб уникнути непотрібного хірургічного втручання і запобігти затримці початку відповідного лікування [214-217].

Виявлене підвищення рівня імуноглобуліну (Ig) G у сироватці крові підтверджує діагноз аутоімунного панкреатиту, хоча підвищення сироваткового рівня IgG4 є найбільш чутливим і специфічним лабораторним показником [218]. У недавньому дослідженні було встановлено, що рівень IgG4 >1,0 г/л у поєднанні з рівнем СА 19-9 <74 Од/мл відрізняє пацієнтів з аутоімунним панкреатитом від пацієнтів з аденокарциномою з 94% чутливістю та специфічністю 100% [219]. Пацієнтів з жовтяницею при місцевопоширеному захворюванні слід обстежити на наявність аутоімунного панкреатиту і визначити у них рівень IgG4.

При аутоімунному панкреатиті, однак, може бути негативним результат аналізу на IgG4, у такий спосіб імітуючи аденокарциному підшлункової залози, коли є велика пухлина підшлункової залози. У випадку пацієнтів із гранично-резектабельним захворюванням та раком, який не був підтверджений після 2–3 біопсій, рекомендується звернутись за додатковою консультацією. Слід розглянути альтернативні діагнози, зокрема аутоімунний панкреатит, а короткий курс лікування стероїдами може бути відповідним першим підходом. Якщо

відповідь відсутня, пацієнт має пройти лапаротомію для видалення пухлини. Також рекомендується консультація фахівця-панкреатолога.

Системна терапія з приводу місцевопоширеного або метастатичного захворювання

Дані, що обґрунтовують схеми лікування РПЗ, описані нижче (також наведені в таблиці).

Схема FOLFIRINOX та модифікована схема FOLFIRINOX

У 2003 році французька група повідомила про результати відкритого дослідження фази I, метою якого була оцінка доцільності комбінованої терапії, що складається зі схеми ФУ + лейковорин + іринотекан + оксаліплатин (FOLFIRINOX) для лікування пацієнтів з метастатичними солідними пухлинами [220]. Це дослідження включало 2 пацієнтів з РПЗ, у яких було відзначено протипухлинну активність цієї схеми. У подальшому багатоцентровому дослідженні фази II за участю пацієнтів з поширеною АПЗ було відзначено перспективні показники частоти відповіді [221]. У пізнішому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) фази II у пацієнтів з метастатичним РПЗ частота відповіді на схему FOLFIRINOX перевищувала 30% [222].

Коментар робочої групи: Лейковорин - це торговельна назва лікарського засобу діюча речовина з міжнародною непатентованою назвою кальцію фолінат.

Результати РКД фази III PRODIGE, у якому оцінювали схему FOLFIRINOX у порівнянні з гемцитабіном у пацієнтів з метастатичним РПЗ і хорошим функціональним статусом, спостерігалось істотне покращення медіани ВБР (6,4 місяців проти 3,3 місяців; $P < 0,001$) та медіани ЗВ (11,1 місяців проти 6,8 місяців; $P < 0,001$) у групі, яка отримувала схему FOLFIRINOX [223]. Однак критерії прийнятності для цього дослідження були суворими, що обмежило можливість екстраполяції на реальне життя [224]. Наприклад, було виключено пацієнтів з патологічними рівнями білірубіну.

У систематичному огляді, що включає 11 досліджень і 315 пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ, зведена медіана ЗВ становила 24,2 місяці (95% ДІ 21,7–26,8) [225]. У спостережному дослідженні, що включало 101 пацієнта з місцевопоширеним нерезектабельним захворюванням, які отримували схему FOLFIRINOX як індукційну терапію, 29% вибірки (20% з яких не отримували ХПТ) досягли зменшення розміру пухлини більш ніж на 30%, а половина пацієнтів, у яких відбулось зменшення розміру пухлини, перенесли резекцію [226]. З пацієнтів, яким було проведено резекцію, 55% перенесли резекцію R0.

Через переконливі результати дослідження PRODIGE схему FOLFIRINOX включено як оптимальну рекомендацію категорії 1 для лікування пацієнтів з хорошим функціональним статусом (тобто 0–1 за шкалою ECOG 0-1) та метастатичним РПЗ. Її вказано як рекомендацію категорії 2A для пацієнтів з

місцевопоширеним захворюванням, зроблену шляхом екстраполяції. Група експертів також вказує на цю схему як на прийнятний варіант неoad'ювантної терапії/лікування гранично-резектабельного захворювання.

Існує певне занепокоєння щодо токсичності схеми FOLFIRINOX. У дослідженні PRODIGE деякі показники частоти токсичних ефектів 3/4-го ступеня були значно вищими в групі схеми FOLFIRINOX порівняно з групою гемцитабіну: 45,7% для нейтропенії, 12,7% для діареї, 9,1% для тромбоцитопенії та 9,0% для сенсорної нейропатії [223]. Незважаючи на високу частоту токсичних ефектів, не було зареєстровано випадків смерті, зумовленої токсичністю [221-223]. Крім того, у дослідженні PRODIGE було встановлено, що, незважаючи на токсичність, менше пацієнтів у групі FOLFIRINOX, порівняно з групою гемцитабіну, зазнали погіршення якості життя через 6 місяців (31% проти 66%, $P < 0,01$) [223]. Було опубліковано детальніший аналіз якості життя пацієнтів у цьому дослідженні, який показав, що порівняно з гемцитабіном застосування схеми FOLFIRINOX дозволило підтримати і навіть покращити якість життя [227].

Група експертів вважає, що токсичність схеми FOLFIRINOX можна коригувати за допомогою різних методів. Наприклад, група з Меморіального онкологічного центра Слоана–Кеттерінга повідомила про хорошу активність і прийнятну токсичність схеми FOLFIRINOX першої лінії при інтенсивності дози 80% зі стандартним допоміжним застосуванням фактора росту у ретельно відібраних пацієнтів з метастатичним або місцевопоширеним захворюванням [228]. Медіана 3В становила 12,5 місяців у пацієнтів з метастатичним захворюванням та 13,7 місяців у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням.

Ефективність і токсичність модифікованої схеми FOLFIRINOX, у якій початкові дози болісного ФУ та іринотекану було зменшено на 25%, оцінювали у проспективному дослідженні фази II у одній групі ($N=75$) [229]. У пацієнтів з метастатичним захворюванням ефективність модифікованої схеми була порівнянною з ефективністю стандартної схеми (медіана 3В = 10,2 місяців). У пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням медіана 3В становила 26,6 місяців. У пацієнтів, які отримували модифіковану схему, показники частоти нейтропенії, втомлюваності та блювання були нижчими ніж у пацієнтів, які отримували стандартну схему FOLFIRINOX. Отже, щоб зменшити токсичність, пов'язану зі схемою FOLFIRINOX, і покращити її переносимість, модифіковану схему FOLFIRINOX також включено як оптимальний варіант лікування.

Монотерапія гемцитабіном

Встановлено, що для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням гемцитабін забезпечує клінічну користь і помірну перевагу у виживаності порівняно з болісним ФУ [230]. Група експертів рекомендує монотерапію гемцитабіном як один із варіантів первинної терапії пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням (категорія 1) та хорошим функціональним статусом. Оскільки затверджені показання для застосування гемцитабіну включають полегшення симптомів, експертна група також

рекомендує монотерапію гемцитабіном як підходящий варіант лікування першої та другої лінії для пацієнтів з симптомами місцевопоширеного або метастатичного захворювання та поганим функціональним статусом (категорія 1).

Монотерапія гемцитабіном також має категорію доказовості 1, що обґрунтовує її використання для ад'ювантного лікування. У великому дослідженні фази III CONKO-001, у якому 368 пацієнтів, які раніше не отримували ХТ або променевої терапії (ПТ), були рандомізовані для отримання ад'ювантного гемцитабіну або перебування під спостереженням після макроскопічно повної резекції, аналіз усіх рандомізованих пацієнтів показав досягнення первинної кінцевої точки ВБР (13,4 місяців проти 6,9 місяців; $P < 0,001$, логранговий критерій) [231]. За остаточними результатами цього дослідження у пацієнтів групи гемцитабіну значно зросла медіана ЗВ (22,8 місяці проти 20,2 місяців; ВР 0,76; 95% ДІ 0,61–0,95; $P = 0,01$) [232]. Через 5 років абсолютна різниця у виживаності між двома групами становила 10,3% (20,7% проти 10,4%) [232].

Відповідь на гемцитабін: hENT1

Людський рівноважний нуклеозидний транспортер 1 (hENT1) є нуклеозидним транспортером, який вивчали як предиктор відповіді на гемцитабін [233]. Попередні клінічні дані показали, що експресія hENT1 насправді може передбачити відповідь на гемцитабін [234–239].

hENT1 був валідований як предиктивний біомаркер користі гемцитабіну для ад'ювантного лікування. За даними мета-аналізу 7 досліджень за участю 770 пацієнтів з видаленим РПЗ, експресія hENT1 була пов'язана з ВБР (ВР 0,58; 95% ДІ 0,42–0,79) та ЗВ (ВР 0,52; 95% ДІ 0,38–0,72) у пацієнтів, які отримували ад'ювантний гемцитабін, але не у пацієнтів, які отримували терапію на основі фторпіримідину [240]. Два ретроспективних аналізи досліджень ESPAC-3 і RTOG-9704 надали однакові результати, хоча результати дослідження ад'ювантного лікування CONKO-001 і дослідження AIO-PK0104 не змогли підтвердити ці результати за допомогою іншого антитіла під час імуногістохімії (SP120) [241–242].

На жаль, аналіз на hENT1 не був валідований при метастатичному захворюванні у дослідженні LEAP, у якому також використовували аналіз SP120 для визначення експресії hENT1.

Подальші дослідження, засновані на експресії hENT1 з використанням аналізу 10D7G2, обмежені фактом відсутності комерційного джерела антитіла та тестів, затверджених CLIA.

Гемцитабін з фіксованою інтенсивністю дози

Результати досліджень дозволяють припустити, що швидкість інфузії гемцитабіну може зумовити його ефективність. Гемцитабін є пропрепаратом, який необхідно фосфорилювати для досягнення протипухлинної активності. У клінічних дослідженнях було встановлено, що введення гемцитабіну з фіксованою інтенсивністю дози (ФІД) максимізує внутрішньоклітинні

концентрації фосфорильованих форм гемцитабіну [243]. У рандомізованому дослідженні фази II за участю пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним РПЗ інфузія гемцитабіну з ФІД зумовила збільшення виживаності порівняно з гемцитабіном, який вводили у вищій дозі протягом 30 хвилин [244]. У рандомізованому дослідженні фази II ESOГ-6201 за участю пацієнтів з поширеним РПЗ було відзначено збільшення МВ в групі, яка отримувала гемцитабін з ФІД, порівняно зі стандартним гемцитабіном (6,2 місяців проти 4,9 місяців; $P=0,04$), хоча цей результат не задовольняв критеріям вищої ефективності, визначеним протоколом [245]. Що стосується застосування гемцитабіну для лікування поширеного РПЗ, група експертів NCCN вважає гемцитабін ($10 \text{ мг/м}^2/\text{хв}$) підходящою альтернативою 30-хвилинній стандартній інфузії гемцитабіну (категорія 2В).

Гемцитабін з ФІД входить до деяких широко використовуваних схем на основі гемцитабіну (таких як GEMOX (гемцитабін та оксаліплатин), GTX (гемцитабін, доцетаксел та капецитабін)). Див. нижче *Комбінації з гемцитабіном* [246, 247]. Було виявлено, що комбінація гемцитабіну з ФІД та капецитабіну також є активною і добре переносимою [248].

Комбінації з гемцитабіном

Група експертів NCCN визнає, що історично ефективність комбінованої ХТ не була вищою за таку монотерапію у період застосування терапії на основі ФУ. Однак, оскільки ефективність гемцитабіну перевершує ефективність болюсного ФУ при поширеному захворюванні, коли йдеться про такі кінцеві точки ефективності, як виживаність та полегшення симптомів, зараз його часто поєднують з іншими хіміотерапевтичними засобами для пацієнтів з хорошим функціональним статусом. Гемцитабін досліджували в комбінації з потенційно синергічними препаратами (такими як цисплатин, оксаліплатин, капецитабін, ФУ та іринотекан) або в комбінації з багатьма лікарськими засобами (такими як цисплатин, епірубіцин, гемцитабін, ФУ) [245-247, 249-259]. Два мета-аналізи РКД показали, що комбінації з гемцитабіном дають незначну перевагу в ЗВ порівняно з монотерапією гемцитабіном при поширеному захворюванні, при цьому спостерігається значне зростання токсичності [260,261].

Група експертів не вважає, що комбінація гемцитабін плюс доцетаксел [262] або гемцитабін плюс іринотекан [259,262,263] відповідає критеріям включення до настанов. Крім того, наразі схема гемцитабін плюс сорафеніб не рекомендується. У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-РКД фази III ВАУРАП порівнювали схему гемцитабін плюс сорафеніб або плацебо у пацієнтів з прогресуючим або метастатичним захворюванням, які раніше не отримували ХТ [264]. Це дослідження не досягло своєї первинної кінцевої точки ВБР у 104 пацієнтів (5,7 місяців проти 3,8 місяців; $P=0,90$). Наразі комбінації з гемцитабіном використовуються та досліджуються як ад'ювантне лікування. Слід зазначити, що у кількох дослідженнях користь комбінованої ХТ гемцитабіном спостерігалась переважно у пацієнтів з хорошим функціональним статусом [253,254,256].

Гемцитабін плюс паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном.

Паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном, є наночастинковою формою паклітакселу. У дослідженні фази I/II 67 пацієнтів з поширеним РПЗ отримували гемцитабін плюс паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном. При максимальній переносимій дозі частота часткової відповіді становила 48%, при цьому ще 20% пацієнтів мали стабільне захворювання протягом 16 чи більше тижнів. При застосуванні цієї дози медіана ЗВ становила 12,2 місяців [265].

На основі цих результатів було розпочато велике відкрите міжнародне РКД фази III МРАСТ за участю 861 пацієнта з метастатичним РПЗ, які раніше не отримували попередню ХТ [266]. Учасники були рандомізовані для отримання схеми гемцитабін плюс паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном, або монотерапії гемцитабіном. Дослідження досягло первинної кінцевої точки ЗВ (8,7 місяців проти 6,6 місяців; $P < 0,0001$; ВР 0,72) [266]. Додавання паклітакселу, у формі часток стабілізованих альбуміном, також покращило інші кінцеві точки, включно з 1-річною виживаністю, 2-річною виживаністю, частотою відповіді та виживаністю без прогресування (ВБП). ЗВ асоціювалась зі зниженням рівня СА 19-9 (ВР 0,53; 95% ДІ 0,36–0,78; $P = 0,001$) [267]. Відповідь пухлини було підтверджено за допомогою ПЕТ [268]. Найпоширенішими небажаними явищами 3-го ступеня або вище, пов'язаними з паклітакселем, у формі часток стабілізованих альбуміном, були нейтропенія, втомлюваність та нейропатія. Розвиток периферичної нейропатії асоціювався з довшою тривалістю і більшою ефективністю лікування [269]. Оновлені результати дослідження МРАСТ показують, що застосування схеми гемцитабін плюс паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном, може забезпечити довгострокову виживаність, оскільки 3% пацієнтів з цієї групи були живі через 42 місяці, тоді як у контрольній групі в цей період не було тих, хто вижив [256]. Фактори, пов'язані з виживаністю у цьому дослідженні, включають функціональний статус за шкалою Карновського та відсутність метастазів у печінку [271].

З огляду на ці результати схема гемцитабін плюс паклітаксел, стабілізованих альбуміном, визнана рекомендацією категорії 1 для лікування пацієнтів з метастатичним захворюванням та хорошим функціональним статусом і вказано як оптимальний варіант у цьому випадку. Хороший функціональний статус для цієї схеми визначається як показник 0–2 за шкалою ECOG, оскільки у клінічному дослідженні як критерій придатності використовувалася шкала Карновського ≥ 70 [266,270]. Тому ця схема лікування може бути підходящим варіантом для деяких пацієнтів з показником 2 за шкалою ECOG [272,273]. Після екстраполяції даних група експертів рекомендує цю комбінацію для пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням та хорошим функціональним статусом (категорія 2А). Група експертів також вказує на цю комбінацію як на прийнятний варіант неoad'ювантної терапії/лікування гранично-резектабельного захворювання.

Коментар робочої групи: Початкове дослідження I/II фази, що оцінювало безпеку та ефективність NALIRIFOX у першій лінії лікування прогресуючого РПЗ показало, що ця схема була керованою та переносилася з медіаною ЗВ 12,6 місяців. [666] Дослідження III фази подальшого спостереження показало, що лікування NALIRIFOX першої лінії призвело до статистично значущого покращення ЗВ та ВБП порівняно з комбінацією гемцитабіну та зв'язаного з альбуміном паклітакселу у пацієнтів без попереднього лікування та метастатичного захворювання. [667] На основі цих результатів та включення $<1\%$ пацієнтів з ECOG ≥ 2 , група експертів рекомендує NALIRIFOX як терапію першої лінії для метастатичного захворювання (категорія 1) і екстраполює його використання при місцевопоширеному захворюванні (категорія 2A). Група експертів визнає, що існують докази високого рівня, які підтверджують доцільність використання NALIRIFOX замість комбінації гемцитабіну та паклітакселу у формі часток стабілізованих альбуміном; водночас, не має доказів переваг NALIRIFOX порівняно з FOLFIRINOX щодо виживаності.

Гемцитабін плюс цисплатин

Дані щодо впливу комбінації гемцитабіну з препаратом платини на виживаність є суперечливими, а результати РКД не надали обґрунтування використання схеми гемцитабін плюс цисплатин у лікуванні пацієнтів з поширеним РПЗ. У 3 дослідженнях фази III, у яких оцінювали комбінацію гемцитабіну та цисплатину в порівнянні з монотерапією гемцитабіном у пацієнтів з поширеним РПЗ, учасники, які отримували комбінацію, не досягли значного збільшення виживаності порівняно з тими, хто отримував монотерапію [250,251,254].

Тим не менш, деякі пацієнти можуть отримати користь від цієї схеми, оскільки пацієнтки з раком грудної залози та яєчників, які є носіями мутації BRCA [274-276], а також окремі пацієнти зі спадковими формами РПЗ [96] можуть мати захворювання, особливо чутливе до препарату платини. Результати ретроспективного дослідження Johns Hopkins School of Medicine, у якому взяли участь пацієнти з метастатичним РПЗ і раком грудної залози, яєчників або ПЗ у сімейному анамнезі, дозволяють припустити, що відповідь на гемцитабін і цисплатин була кращою за наявності навіть одного родича з захворюванням [277]. Пацієнти з наявністю у сімейному анамнезі лише РПЗ досягли великої переваги у виживаності при отриманні ХТ на основі платини (6,3 проти 22,9 місяців; ВР 0,34; 95% ДІ 0,15–0,74; $P < 0,01$) [277]. Крім того, у звіті про 5 із 6 пацієнтів з відомими мутаціями BRCA та метастатичною АПЗ, які отримували лікування на основі платини в Меморіальному онкологічному центрі Слоана-Кеттерінга, повідомлялось про рентгенологічну часткову відповідь [278]. Тому схема гемцитабін плюс цисплатин може бути хорошим вибором у окремих пацієнтів із захворюванням, що характеризується спадковими факторами ризику (наприклад, мутаціями BRCA або PALB2).

Група експертів рекомендує схему гемцитабін плюс цисплатин для пацієнтів з метастатичним або місцевопоширеним захворюванням лише за наявності відомих мутацій BRCA1/2 або PALB2. Схема FOLFIRINOX та

модифікована схема FOLFIRINOX також є можливими варіантами лікування для пацієнтів з мутаціями з *BRCA1/2* та *PALB2*.

Гемцитабін плюс ерлотиніб та інші таргетні препарати

Результати досліджень фази III з використанням комбінацій гемцитабіну з біопрепаратом вказують на те, що лише комбінація гемцитабіну плюс ерлотиніб асоціюється із статистично значущим збільшенням виживаності порівняно з монотерапією гемцитабіном [279-283]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III NCIC CTG PA.3 за участю 569 пацієнтів з поширеним або метастатичним РПЗ, рандомізованих для отримання схеми ерлотиніб (який є інгібітором тирозинкінази EGFR) плюс гемцитабін у порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію гемцитабіном, у групі ерлотинібу спостерігалось статистично значуще збільшення ЗВ (ВР 0,82; $P=0,038$) та ВБП (ВР 0,77; $P=0,004$) порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію гемцитабіном [279]. Медіана виживаності становила 6,24 місяців, а 1-річний показник виживаності – 23% порівняно з 5,91 місяцями та 17% у контрольній групі. Небажані явища, такі як висип та діарея, були зареєстровані з вищою частотою у групі, яка отримувала ерлотиніб, але мали ступінь тяжкості 1 чи 2 [279]. Це дослідження, інші дослідження та досвід на рівні популяції показують, що поява шкірного висипу 2-го ступеня або вище пов'язана з кращими показниками відповіді та ЗВ у пацієнтів, які отримують ерлотиніб [279,284,285].

Група експертів NCCN рекомендує комбіновану терапію за схемою гемцитабін-ерлотиніб як варіант лікування, після інших рекомендованих схем, для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням та хорошим функціональним статусом, при цьому ця комбінація є рекомендацією категорії 1 для пацієнтів з метастатичним захворюванням. Однак група експертів зазначає, що хоча ця комбінація значно покращила виживаність, фактична користь була незначною, що свідчить про те, що лише невелика група пацієнтів може отримати користь.

Гемцитабін плюс капецитабін

У численних РКД досліджували комбінацію гемцитабіну та капецитабіну, фторпіримідину, у пацієнтів з поширеним РПЗ. У рандомізованому дослідженні за участю 533 пацієнтів з поширеним захворюванням у пацієнтів, які отримували схему гемцитабін плюс капецитабін, показники ВБП та об'єктивної відповіді значно покращились порівняно з монотерапією гемцитабіном, хоча тенденція до покращення ЗВ у групі комбінованого лікування не досягла статистичної значущості [252]. Подібним чином, результати іншого меншого дослідження фази III, в якому оцінювали цю комбінацію, не вказували на збільшення ЗВ для загальної популяції дослідження, яка отримувала комбінацію гемцитабіну з капецитабіном, хоча аналіз post-hoc показав, що ЗВ значно зростає в підгрупі пацієнтів з хорошим функціональним статусом [256]. Результати третього рандомізованого дослідження фази III також показали, що гемцитабін з капецитабіном не покращують ЗВ у порівнянні з монотерапією гемцитабіном,

хоча пацієнти, які отримували гемцитабін разом з капецитабіном, досягли вищого показника частоти загальної відповіді порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію гемцитабіном (43,7% проти 17,6% відповідно; $P=0,001$) [286]. У мета-аналізі 8 РКД у пацієнтів, які отримували схему гемцитабін плюс капецитабін, показник ЗВ значно покращився порівняно з групою монотерапії гемцитабіном (ВР 0,87; $P=0,03$) [287]. Двотижнева схема гемцитабіну в комбінації з капецитабіном у фіксованих дозах може бути як ефективною, так і добре переносимою у пацієнтів з поширеним захворюванням [248].

Група експертів включила комбінацію гемцитабіну, доцетакселу та капецитабіну (схему GTX) як рекомендацію категорії 2В для лікування пацієнтів з метастатичним або місцевопоширеним захворюванням та хорошим функціональним статусом. У звіті про 35 пацієнтів з метастатичним РПЗ, які отримували цю схему, автори повідомили про частоту загальної відповіді 29% (усі мали часткову відповідь), при цьому ще 31% пацієнтів мали незначну відповідь або стабільне захворювання [247]. Медіана виживаності становила 11,2 місяців у всіх пацієнтів та 13,5 місяців у пацієнтів з частковою відповіддю. Однак застосування цієї схеми асоціювалось із значною токсичністю, при цьому 14% пацієнтів мали лейкопенію 3/4-го ступеня, 14% пацієнтів мали тромбоцитопенію 3/4-го ступеня, а 9% мали анемію 3/4-го ступеня. У ретроспективному дослідженні типу випадок-аналіз, проведеному в Комплексному онкологічному центрі Сіднея Кіммела при Johns Hopkins University, було відзначено подібні результати, при цьому медіана ЗВ становила 11,6 місяців, а частота гематологічних та негематологічних токсичних ефектів 3-го ступеня або вище – 41% і 9% відповідно [288].

Гемцитабін у поєднанні з капецитабіном та оксаліплатином (схема GEMOXEL) нещодавно оцінювали у рандомізованому дослідженні фази II ($N=67$) за участю пацієнтів з метастатичним захворюванням [289]. У пацієнтів, рандомізованих для отримання схеми GEMOXEL, частота контролю захворювання ($P=0,004$), ВБП ($P<0,001$) та ЗВ ($P<0,001$) перевищували показники у пацієнтів, рандомізованих для отримання монотерапії гемцитабіном. Група експертів NCCN вважає, що комбінована терапія на основі гемцитабіну з капецитабіном є підходящим варіантом (категорія 2А) для пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням та хорошим функціональним статусом, які зацікавлені у отриманні більш агресивної терапії за межами клінічного дослідження.

Гемцитабін та інші схеми лікування на основі фторпіримідину

Гемцитабін досліджували в комбінації з іншими схемами лікування на основі фторпіримідину. У недавньому мета-аналізі 8 РКД за участю понад 2 000 пацієнтів було виявлено збільшення ЗВ при додаванні фторпіримідину до гемцитабіну [287]. У РКД фази II ефекти схеми FIRGEM (іринотекан який вводили до та після інфузії ФУ/лейковорину (FOLFIRI.3), чергуючи з гемцитабіном ФІД), оцінювали у 98 пацієнтів з метастатичним РПЗ [290]. Пацієнти були рандомізовані для отримання схеми FIRGEM або монотерапії гемцитабіном з ФІД. Було досягнуто первинну мету – показника 45% ВБП через

6 місяців, а медіана ВБП становила 5,0 місяців у тих, хто був рандомізований для отримання схеми FIRGEM, тоді як у тих, хто був рандомізований для отримання монотерапії гемцитабіном, медіана ВБП становила 3,4 місяці (ВР 0,59; 95% ДІ 0,38–0,90). У тих, хто отримував схему FIRGEM, показники гематологічної токсичності були вищими ніж у тих, хто отримував монотерапію гемцитабіном. Дослідники вважали схему FIRGEM ефективною і підходящою для лікування метастатичного захворювання.

У дослідженні ECOG E2297, у якому порівнювали монотерапію гемцитабіном та схемою гемцитабін+ФУ/лейковорин у пацієнтів з поширеним РПЗ, у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, не було відзначено статистично значущого збільшення виживаності [249]. Результати азіатських рандомізованих досліджень вказують на те, що гемцитабін в поєднанні з пероральним фторпіримідиним S-1 збільшує частоту відповіді та виживаність у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ, хоча результати досліджень не узгоджуються у питанні покращення результатів порівняно з монотерапією гемцитабіном [291-293].

Капецитабін та безперервна інфузія ФУ

Група експертів вважає монотерапію капецитабіном та безперервну інфузію ФУ варіантами лікування першої та другої лінії для пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням (категорія 2В), а також для пацієнтів з поганим функціональним статусом та метастатичним захворюванням (категорія 2В). Ці схеми також рекомендують як варіанти ад'ювантної терапії (категорія 2А для безперервної інфузії ФУ та категорія 2В для капецитабіну). Рекомендації щодо застосування капецитабіну підтверджуються результатами РКД фази III, проведеного групою Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), в якому у пацієнтів із прогресуючим РПЗ спостерігались подібні показники 3В у тих, хто отримував комбінацію капецитабін плюс ерлотиніб з наступною монотерапією гемцитабіном або комбінацію гемцитабін плюс ерлотиніб з наступною монотерапією капецитабіном [294].

Слід зазначити, що рекомендована групою експертів доза капецитабіну (1 000 мг/м² перорально двічі на добу) є нижчою, ніж доза, описана Cartwright та колегами, оскільки вища доза асоціюється з підвищеною частотою виникнення токсичних ефектів (таких як діарея, долонно-підшовний синдром) [295].

Фторпіримідин плюс оксаліплатин

Комбінація фторпіримідину (ФУ/лейковорин або капецитабіну) з оксаліплатином зазначена як можливий варіант лікування першої лінії при метастатичному або місцевопоширеному захворюванні (категорія 2В). Ці рекомендації базуються на результатах РКД фази III CONKO-003 (ФУ/лейковорин/оксаліплатин (OFF) у порівнянні з найкращою підтримувальною терапією) та дослідження фази II (CapeOx) [296,297]. Обидва ці дослідження включали лише пацієнтів, які отримали 1 попередню схему ХТ, але група експертів вважає, що екстраполяція на терапію першої лінії є обґрунтованою (категорія 2В).

Підтримуюча терапія при поширеному захворюванні

У зв'язку з успіхом більш ефективних схем лікування пацієнтів з поширеною стадією захворювання виникли питання про те, як найкраще організувати період без лікування перед прогресуванням захворювання. Варіанти включають продовження системної терапії, припинення лікування, відмову від найбільш токсичних препаратів та використання різних засобів для підтримуючої терапії.

Виходячи з того, що гени BRCA кодують білки, які беруть участь у репарації гомологічної рекомбінації, і що клітини з мутаціями чутливі до інгібіторів полі(АДФ-рибоза)-полімерази (PARP), було досліджено ефективність олапарибу, інгібітора PARP. У дослідженні фази II, у якому оцінювали ефективність та безпеку, частота відповіді пухлини у пацієнтів з метастатичним РПЗ та спадковою мутацією *BRCA1/2* (n=23) становила 21,7% (95% ДІ 7,5–43,7) [298]. Після цього в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III POLO було встановлено, що олапариб є ефективним засобом підтримувальної терапії для пацієнтів з метастатичним РПЗ та спадковими мутаціями *BRCA1/2* за відсутності ознак прогресування захворювання після щонайменше 16 тижнів терапії першої лінії на основі платини. Загалом 154 пацієнтів були рандомізовані для отримання олапарибу чи плацебо. У групі олапарибу медіана ВБП становила 7,4 місяців порівняно з 3,8 місяцями у групі плацебо (95% ДІ 0,35–0,82, P=0,004). Однак під час проміжного аналізу не було виявлено різниці в ЗВ між групами олапарибу та плацебо (18,9 місяців проти 16,1 місяців, 95% ДІ 0,56–1,46, P=0,68). Було встановлено, що в групі олапарибу частота небажаних явищ, наприклад, 3-го ступеня або вище, була більшою, ніж у групі плацебо (40% проти 23%) [299]. На основі цих даних група експертів NCCN рекомендує олапариб як оптимальний варіант таргетної підтримувальної терапії для пацієнтів з метастатичним захворюванням зі спадковими мутаціями гена BRCA за відсутності ознак прогресування захворювання після 4–6 місяців терапії першої лінії на основі платини. Інші варіанти підтримувальної терапії для пацієнтів включають участь у клінічних дослідженнях, терапію на основі гемцитабіну для пацієнтів, які раніше отримували гемцитабін першої лінії та наб-паклітаксел, або схему капецитабін, ФУ з іринотеканом чи без нього або схему FOLFOX для пацієнтів, які раніше отримували схему FOLFIRINOX. Група експертів NCCN включила схему ФУ з іринотеканом чи без нього для пацієнтів з прогресуючою нейропатією, пов'язаною з оксаліплатином, або алергією на оксаліплатин. Нарешті, якщо існує занепокоєння щодо токсичності з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаної з іринотеканом, схему FOLFOX можна розглянути як варіант підтримувальної терапії.

Подальша терапія при поширених стадіях захворювання

Систематичний огляд клінічних досліджень, у яких оцінювали ефективність подальшої терапії після курсу гемцитабіну при РПЗ, виявив, що навіть обмежені дані свідчать про перевагу додаткової ХТ перед найкращою підтримувальною терапією [300]. Для пацієнтів з поширеним захворюванням, які отримували

попередню терапію на основі гемцитабіну, схеми ХТ на основі фторпіримідину є прийнятними подальшими варіантами [296,297,301,302]. Терапію на основі гемцитабіну можна призначати тим, хто раніше отримував терапію на основі фторпіримідину.

У дослідженні фази III CONKO-003 при додаванні оксаліплатину до комбінації ФУ/лейковорин спостерігалось значне покращення показників медіани ВБП (13 тижнів проти 9 тижнів; $P=0,012$) та медіани ЗВ (20 тижнів проти 13 тижнів; $P=0,014$) [303,304], що робить цю схему стандартним підходом до подальшої терапії пацієнтів, які раніше не отримували терапію на основі фторпіримідину. Остаточні результати дослідження були опубліковані у 2014 році [305]. У групі OFF медіана ЗВ становила 5,9 місяців (95% ДІ 4,1–7,4), у той час як у групі комбінації ФУ/лейковорин – 3,3 місяці (95% ДІ 2,7–4,0), що вказує на значуще покращення ВР (0,66; 95% ДІ 0,48–0,91; $P=0,01$).

Однак результати відкритого дослідження фази III PANCREOX показують, що додавання оксаліплатину до комбінації ФУ/лейковорин (OFF) під час подальшого лікування може бути шкідливим [306]. У цьому дослідженні 108 пацієнтів з поширеним РПЗ, у яких сталось прогресування під час отримання лікування на основі гемцитабіну, були рандомізовані для отримання схеми mFOLFOX6 або комбінації інфузійного ФУ/лейковорин як терапії другої лінії. Не було відзначено різниці у медіані ВБР (3,1 місяці проти 2,9 місяців; $P=0,99$), але у групі схеми FOLFOX медіана ЗВ була гіршою (6,1 проти 9,9 місяців; $P=0,02$). Крім того, додавання оксаліплатину призвело до підвищення токсичності, при цьому частота небажаних явищ 3/4-го ступеня становила 63% у групі FOLFOX та 11% у групі ФУ/лейковорин. Однак це дослідження було обмежене дисбалансом у частці пацієнтів з функціональним статусом (ФС) 2 серед груп дослідження та можливим переходом на іншу схему лікування після прогресування [307]. У рандомізованому дослідженні фази II SWOG S1115 у пацієнтів з метастатичним захворюванням, котрі не дали відповідь на терапію на основі гемцитабіну ($n=62$), які отримували схему mFOLFOX (ФУ та оксаліплатин), медіана ЗВ становила 6,7 місяців, що порівняно з медіаною ЗВ у дослідженнях CONKO-003 та PANCREOX [308].

У рандомізованому дослідженні фази III NAPOLI-1, ефекти наноліпосомального іринотекану досліджували у пацієнтів з метастатичним РПЗ, які раніше отримували терапію на основі гемцитабіну [309]. Пацієнти були рандомізовані для отримання монотерапії наноліпосомальним іринотеканом, схеми ФУ/лейковорин чи обох ($N=417$). Медіана ВБР (3,1 місяці проти 1,5 місяця; ВР 0,56; 95% ДІ 0,41–0,75; $P<0,001$) була значно вищою у пацієнтів, які отримували наноліпосомальний іринотекан разом зі схемою ФУ/лейковорин, порівняно з пацієнтами, які не отримували іринотекан. За даними оновлених аналізів у пацієнтів, які отримували наноліпосомальний іринотекан з комбінацією ФУ/лейковорин, медіана ЗВ (6,2 місяців проти 4,2 місяців; ВР 0,75; $P=0,042$) була значно вищою, ніж у пацієнтів, які отримували комбінацію ФУ/лейковорин без іринотекану [310]. Небажаними явищами 3- чи 4-го ступеня, які найчастіше виникали при застосуванні цієї схеми, були

нейтропенія (27%), втомлюваність (14%), діарея (13%) і блювання (11%) [309]. Ліпосомальний ін'єкційний іринотекан у поєднанні з комбінацією ФУ/лейковорин пізніше був схвалений FDA для використання в якості варіанта подальшого лікування після терапії на основі гемцитабіну у пацієнтів з метастатичним захворюванням. Група експертів рекомендує цю схему як варіант подальшого лікування для пацієнтів з хорошим функціональним статусом та прогресуючим захворюванням.

Схема ФУ + лейковорин + іринотекан (FOLFIRI) є ще одним варіантом подальшої терапії у пацієнтів з хорошим функціональним статусом та місцевопоширеним та метастатичним захворюванням. У дослідженні фази II виявлено порівнянну ефективність та безпеку у пацієнтів, котрі отримували схему mFOLFOX (n=30) та модифіковану схему FOLFIRI-3 (n=21), які не дали відповідь на попереднє лікування гемцитабіном, при цьому ЗВ становила 14,9 та 16,6 тижнів відповідно [311]. У іншому дослідженні фази II вивчали 63 пацієнтів з метастатичним захворюванням і неефективністю 1–3 ліній ХТ на основі гемцитабіну і платини, які отримували FOLFIRI (за 2 різними схемами, повідомленими разом; FOLFIRI-1 та -3) [312]. Медіана ЗВ становила 6,6 місяців (95% ДІ 5,3–8,1 місяців). Пацієнти, які зазнали розвитку токсичності 3/4-го ступеня (23,8%), мали головним чином ефекти з боку крові та ШКТ. У багатоцентровому дослідженні фази II GISCAD за участю пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням, оцінювали застосування схеми FOLFIRI-2 у осіб, які раніше отримували гемцитабін разом зі схемами лікування на основі платини чи без них [313]. ЗВ становила 5 місяців, а токсичність була контрольованою, при цьому пацієнти зазнали розвитку токсичних ефектів 3/4-го ступеня, таких як нейтропенія (20%) та діарея (12%).

У дослідженні AIO-PK0104 також оцінювали подальшу терапію у рандомізованому перехресному дослідженні і виявили ефективність капецитабіну після прогресування під час застосування гемцитабіну/ерлотинібу пацієнтів з поширеним захворюванням [314]. У цьому дослідженні застосування гемцитабіну/ерлотинібу, а потім гемцитабіну дозволило досягти результатів, подібних до результатів вищезгаданої послідовності.

Успіхи досліджень показали, що людські антитіла, інгібітори імунних контрольних точок, які інгібують взаємодію між імунними клітинами та антигенпрезентуючими клітинами, можуть також робити це в пухлинних клітинах [315]. Певні дані вказують на те, що блокада PD-1 за допомогою пембролізумабу може бути ефективною при пухлинах з дефіцитом репарації помилок реплікації ДНК (dMMR) [316]. Пембролізумаб є антитілом до рецептора PD-1 і блокує його взаємодію з PD-L1 і PD-L2, зумовлюючи опосередковане PD-1 інгібування імунної відповіді, що покращує протипухлинний імунітет. У дослідженні фази II у пацієнтів з 12 різними видами поширеного раку з dMMR, включно з РПЗ, лікування пембролізумабом зумовило довготривалу відповідь (рівень загальної відповіді (ORR-objective response rate) у 53% пацієнтів, причому повна відповідь у 21%) [317]. Серед 62% пацієнтів було 6 пацієнтів з РПЗ з ORR (2 досягли повної відповіді, а 3 мали прогресивне захворювання).

Небажані явища виникли у 74% усіх пацієнтів, які отримували пембролізумаб; більшість мали легкий перебіг (20% зазнали небажаних явищ 3- або 4-го ступеня, таких як діарея/коліт, панкреатит/гіперамілаземія, втомлюваність, артрит/артралгія або анемія) [317]. Однак побічні явища для інгібіторів імунних контрольних точок можуть бути значними; про що описано у Рекомендації NCCN щодо лікування токсичності, пов'язаної з імунотерапією, доступні на www.NCCN.org.

З огляду на ці дані, пембролізумаб отримав реєстраційне посвідчення FDA шляхом прискореної процедури у 2017 році для пацієнтів з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з MSI-H або dMMR, у яких сталось прогресування після попереднього лікування і які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування. У дослідженні фази II KEYNOTE-158 було зареєстровано подібні результати. Після спостереження, медіана тривалості якого становила 13,4 місяців, серед 27 типів неколоректальних пухлин, включно з РПЗ, ORR становила 34,3% (95% ДІ 28,3%–40,8%), медіана ВБР – 4,1 місяці (95% ДІ 2,4–4,9 місяці), а медіана ЗВ – 23,5 місяці [318]. Пембролізумаб рекомендується групою експертів NCCN як препарат першої лінії при прогресуючому захворюванні та для подальшого лікування (за необхідності).

Врешті решт злиття генів нейротрофічної тропоміозин-рецепторної кінази (NTRK), хоча і рідко, сприяє онкогенезу РПЗ. У трьох багатоцентрових відкритих дослідженнях у одній групі (дослідження фази 1 за участю дорослих, дослідження фази 1/2 за участю дітей та дослідження фази 2 за участю підлітків та дорослих) досліджували ефективність та безпеку ларотректинібу, інгібітора NTRK [319,320]. Первинною кінцевою точкою було обрано ORR, а вторинними кінцевими точками – ВБР, тривалість відповіді та безпеку. Серед 17 типів пухлин ORR під час незалежного огляду становила 75% (95% ДІ 61–85). Через 9,4 місяців 86% учасників перенесли радикальну хірургічну операцію або продовжили лікування. Через рік у 55% пацієнтів не було зареєстровано прогресування, а профіль токсичності препарату був мінімальним [319]. З огляду на ці дані, ларотректиніб був схвалений FDA у 2018 році для лікування солідних пухлин із позитивним злиттям гена NTRK у дорослих і дітей з відомою набутою резистентністю та прогресуючим або тяжким захворюванням, у яких сталось прогресування, незважаючи на лікування [320]. За оновленими даними, опублікованими в 2020 році, частка пацієнтів з об'єктивною відповіддю становила 79% (95% ДІ 72–85), при цьому 16% пацієнтів досягли повної відповіді [321]. Подібним чином, ентректиніб є ще одним інгібітором NTRK, схваленим FDA у 2019 році для дорослих і дітей (віком від 12 років) із поширеними, тяжкими чи нерезектабельними солідними пухлинами, позитивними за злиттям гена NTRK з набутою резистентністю до стандартного лікування [322]. У трьох дослідженнях фази 1-2 (ALKA-372-001, STARTRK-1 та STARTRK-2) у групі ентректинібу ORR становила 57,4%, а середня тривалість відповіді – 10,4 місяців. Як і його попередник, він мав прийнятний профіль безпеки [323,324]. Тому група експертів NCCN рекомендує ларотректиніб та ентректиніб як варіанти лікування першої лінії та наступної терапії для пацієнтів

з місцевопоширеною або метастатичною аденокарциномою підшлункової залози, позитивною за злиттям генів NTRK.

Коментар робочої групи: На момент розробки даної клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ларотректиніб в Україні не зареєстровано.

Підсумовуючи, слід зазначити, що варіанти подальшого лікування для пацієнтів з хорошим функціональним статусом, які раніше отримували терапію на основі гемцитабіну, включають такі схеми, як ФУ/лейковорин/ліпосомальний іринотекан (категорія 1 при метастатичному захворюванні), схема FOLFIRI, схема FOLFIRINOX або модифікована схема FOLFIRINOX, ФУ/лейковорин/оксалиплатин (OFF), схема FOLFOX, схема CapeOx, капецитабін або безперервна інфузія ФУ. Варіанти для пацієнтів з хорошим функціональним статусом, які раніше отримували терапію на основі фторпіримідину, включають ФУ/лейковорин/наноліпосомальний іринотекан (за відсутності попереднього лікування іринотеканом), гемцитабін/паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном, гемцитабін/цисплатин, гемцитабін/ерлотиніб або монотерапію гемцитабіном. Для окремих пацієнтів варіантом подальшого лікування може бути ХПТ (див. *Лікування місцевопоширеного захворювання*). Пембролізумаб є підходящим варіантом для пацієнтів з пухлинами з MSI-H або dMMR, тоді як застосування ларотректинібу або ентректинібу можна розглянути при захворюванні, позитивному за злиттям гена NTRK. Варіанти подальшого лікування для пацієнтів з хорошим функціональним статусом включають гемцитабін (стандартна інфузія як рекомендація категорії 1 та фіксована інтенсивність дози ($10 \text{ мг/м}^2/\text{хв}$) як рекомендація категорії 2B), капецитабін (рекомендація категорії 2B) та безперервну інфузію ФУ (рекомендація категорії 2B).

Методи променевої та хіміопроменевої терапії

Пацієнтам з РПЗ опромінення зазвичай призначають одночасно з ХПТ на основі гемцитабіну або фторпіримідину. ХПТ використовується як радіосенсибілізатор, підвищуючи токсичність опромінення для пухлинних клітин. Хоча механізм радіосенсибілізації не зовсім зрозумілий, очікується, що гемцитабін та фторпіримідини зменшують кількість пухлинних клітин у S-фазі клітинного циклу, стадії, на якій клітини стійкі до радіаційного ураження [325].

ПТ та ХПТ терапія іноді використовуються при РПЗ при резектабельному стані та з метою ад'ювантного лікування, оскільки ці методи здатні зменшити ймовірність місцевого рецидиву. Основною метою ПТ в цих умовах є стерилізація країв судин і збільшення ймовірності резекції з негативним краєм. Її також можна використовувати для посилення місцевого контролю та запобігання прогресуванню захворювання, мінімізуючи при цьому ризик впливу ПТ на навколишні органи, що піддаються ризику. ХПТ також часто включають у неоад'ювантні схеми лікування, хоча рандомізованих досліджень, які б підтвердили значущість ХПТ в цьому випадку, не було проведено. ХПТ також

можна призначити як лікування другої лінії для пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, якщо її не було призначено раніше, а первинна ділянка є єдиним місцем прогресування. Нарешті, опромінення без ХПТ використовується при метастатичному захворюванні для полегшення болю, рефрактерного до анальгетиків. Докази різного рівня обґрунтовують використання ХПТ у різних випадках, як детальніше обговорюється нижче.

Стереотаксична променева терапія тіла (СПТТ) є ще одним методом, спрямованим на збільшення дози на загальний об'єм пухлини, захищаючи при цьому сусідні здорові тканини від опромінення [326-333]. Ретроспективні аналізи з національної онкологічної бази даних (NCDB), що включає пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ (n=988), показали, що у пацієнтів, які отримували СПТТ, медіана ЗВ була кращою (13,9 проти 11,6 місяців відповідно; $P<0,001$), як і 2-річний показник ЗВ (21,7% проти 16,5% відповідно; $P=0,001$) порівняно з пацієнтами, які отримували традиційну фракціоновану ПТ [334]. Результати аналізів результатів, повідомлених пацієнтами, отриманих у дослідженні фази II, у якому пацієнти з місцевопоширеним РПЗ отримували СПТТ як за первинною схемою, так і після гемцитабіну, вказують на те, що СПТТ не має значного впливу на загальну якість життя та покращення болю в підшлунковій залозі ($P=0,001$), та відчуття свого тіла ($P=0,007$), що підтверджується даними обстеження через 4–6 тижнів після лікування, однак через 4 місяці після лікування було відзначено негативний вплив на рольове функціонування ($P=0,002$). У проспективному дослідженні СПТТ асоціювалась з менш тяжкою радіаційною лімфопенією через місяць після початку лікування порівняно з традиційною ХПТ (13,8% проти 71,7% відповідно; $P<0,001$) [336]. СПТТ не слід застосовувати, якщо під час візуалізації спостерігається пряма інвазія кишечника або шлунка, при цьому необхідно подбати про обмеження дози для цих ділянок, щоб зменшити пов'язану з лікуванням токсичність, особливо у пацієнтів з нерезектабельним захворюванням. Проведення СПТТ у 3–5 фракціях дозволяє знизити токсичність, хоча може знадобитись довше спостереження [332]. Оскільки постійно надходять нові дані щодо СПТТ, група експертів рекомендує використовувати СПТТ головним чином в умовах клінічного дослідження та у центрах з великим досвідом проведення такої процедури.

Ад'ювантна хіміопроменева терапія

У 1985 році Група дослідження пухлин шлунково-кишкового тракту (GITSG) спочатку повідомила, що МВ пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденальну резекцію (ПДР), може бути подовжена майже вдвічі за допомогою післяопераційної ХПТ [337,338]. У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані для спостереження або отримання ПТ в поєднанні з періодичним болюсним введенням ФУ після резекції. Використовувався стандартний переривчастий курс 40 Гр. ФУ, в дозі 500 мг/м², вводили щодня протягом 3 днів одночасно з кожним сегментом ПТ 20 Гр. Потім застосування схеми ФУ щотижня продовжилось протягом 2 років. На додаток до подовження МВ, ХПТ також асоціювалась з 2-річним показником актуарної виживаності 42% порівняно з 15% у контрольній групі [337].

У інших дослідженнях також було відзначено перевагу ад'ювантної ХПТ над спостереженням після резекції. EORTC провела дослідження фази III (40 891) у пацієнтів з ампулярною і панкреатичною аденокарциномою, оцінюючи ад'ювантну ПТ та ФУ у порівнянні зі спостереженням окремо після хірургічного втручання. Було встановлено, що у підгрупі пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози користь від терапії була незначною і не була статистично значущою [339]. Під час спостереження, медіана якого становила 11,7 років, у різних групах дослідження не спостерігалось статистично значущих відмінностей щодо ВБП або ЗВ для підгрупи пацієнтів з РПЗ [340].

Більш сучасні дослідження порівнювали різні схеми лікування, що включали ХПТ. Дослідження Онкологічної групи променевої терапії RTOG 9 704 являло собою дослідження фази III, у якому оцінювали післяопераційне ад'ювантне лікування з приводу видаленої АПЗ з використанням гемцитабіну або ФУ протягом 3 тижнів перед та 12 тижнів після ХПТ на основі ФУ в обох групах [341]. Це дослідження, в якому використовували щоденну фракціоновану ПТ, включало проспективну процедуру забезпечення якості для всіх пацієнтів, включно з централізованою оцінкою знімків передопераційної томографії та радіаційних полів [342]. У пацієнтів з пухлинами головки ПЗ (388 із 451 пацієнта, залучених до дослідження) спостерігалось нестатистично значуще збільшення ЗВ у групі гемцитабіну порівняно з групою ФУ (медіана та 3-річна виживаність 20,5 місяців та 31% проти 16,9 місяців та 22%; $P=0,09$); після багатфакторного аналізу ця перевага стала більш вираженою (ВР 0,80; 95% ДІ 0,63–1,00; $P=0,05$). 5-річний аналіз RTOG 9704 показав фактичну відсутність різниці у ЗВ між двома групами, хоча після багатоваріантного аналізу у пацієнтів з пухлинами головки ПЗ було відзначено тенденцію до збільшення ЗВ при застосуванні гемцитабіну ($P=0,08$) [343].

Роль опромінення у складі схем ад'ювантного лікування

Більшість даних порівняння ХТ з ХПТ для ад'ювантного лікування зазвичай не вказують на перевагу додавання опромінення. Результати дослідження ESPAC-1 дозволяють припустити, що додавання опромінення до ад'ювантної ХТ ФУ може бути непотрібним і, можливо, навіть шкідливим (ЗВ 13,9, 21,6 та 19,9 місяців для ХПТ, ХТ та ХТ плюс ХПТ відповідно) [344], хоча дослідження ESPAC-1 було піддано критиці за недостатню увагу до контролю якості ПТ [345-347]. У дослідженні фази II, проведеному GERCOR, пацієнти були рандомізовані для отримання ад'ювантного гемцитабіну або ад'ювантної ХПТ на основі гемцитабіну [348]. Між групами не було відзначено відмінностей у ЗВ (24,4 місяці проти 24,3 місяців) або ВПР (10,9 місяців проти 11,8 місяців), але лише для 45 пацієнтів у кожній групі не було вказано P -значень. Крім того, у багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні фази III CapRI було встановлено, що ад'ювантна ХПТ ФУ, цисплатином та інтерфероном альфа-2b з подальшою ХТ ФУ забезпечує результати не кращі, ніж ад'ювантне лікування ФУ окремо [349].

За даними мета-аналізу від 2012 року, що включав 15 проспективних рандомізованих досліджень, ад'ювантна ХПТ не покращила ВБР, 2-річну

виживаність або ЗВ (ВШ 0,99; $P=0,93$) порівняно з хірургічним втручанням окремо, тоді як ад'ювантна ХТ дозволила покращити 3 показника (ВШ для ЗВ 1,98; $P<0,001$) [350]. Мета-аналіз від 2013 року, що включав 9 досліджень, надав подібні результати, при цьому значення ВР для смерті порівняно з відсутністю ад'ювантного лікування становили 0,62 для ФУ (95% ДІ 0,42–0,88), 0,68 для гемцитабіну (95% ДІ 0,44–1,07), 0,91 для ХПТ (95% ДІ 0,55–1,46), 0,54 для ХПТ плюс ФУ (95% ДІ 0,15–1,80) та 0,44 для ХПТ плюс гемцитабін (95% ДІ 0,10–1,81) [351].

Однак популяційна оцінка результатів пацієнтів у NCDB, які перенесли резекцію раку ПЗ в період з 1998 по 2002 рр., виявила протилежний результат: ХПТ забезпечила вищу ЗВ, ніж ХТ, при порівнянні (відповідно до функціонального статусу) з відсутністю ад'ювантного лікування (ВР 0,70; 95% ДІ 0,61–0,80 проти ВР 1,04; 95% ДІ 0,93–1,18) [352]. Багатоцентровий зведений аналіз 955 послідовних пацієнтів, які перенесли резекцію R0-1 з приводу раку ПЗ, також підтверджує припущення, що ад'ювантна ХПТ забезпечила збільшення виживаності порівняно з моноХТ (ЗВ 39,9 місяців проти 27,8 місяців; $P<0,001$) [353].

Щоб остаточно з'ясувати роль хіміопроменевої терапії після монотерапії гемцитабіном у ад'ювантній терапії, RTOG проводить дослідження 0848 (ClinicalTrials.gov NCT01013649). Пацієнтів без ознак прогресування захворювання після 5 циклів хіміотерапії на основі гемцитабіну рандомізують на 1 додатковий курс хіміотерапії або 1 додатковий курс хіміотерапії з подальшим хіміопроменевим лікуванням капєцитабіном або ФУ. Первинною кінцевою точкою є загальна життєдіяльність, і, за оцінками, дослідження буде завершено у 2020 році. Наразі досліджуються потенційна роль СПТТ у ад'ювантній терапії (наприклад, NCT02461836)

Користь ад'ювантної ХПТ у певних підгрупах пацієнтів

Було висунуто припущення, що певні підгрупи пацієнтів (наприклад, пацієнти, які перенесли резекцію R1, або пацієнти з позитивними лімфатичними вузлами) з більшою ймовірністю отримають користь від ад'ювантної ХПТ.

Дослідження, що вивчали підгрупи пацієнтів, які перенесли резекцію R0 або R1, показали неоднозначні результати. Наприклад, пацієнти, які отримували лікування у дослідженні ESPAC-1, не отримали користі від додавання опромінення до ад'ювантної ХПТ незалежно від стану країв [354]. І навпаки, проспективно зібрані дані 616 пацієнтів, які перенесли резекцію раку ПЗ в Johns Hopkins School of Medicine, вказували на те, що ад'ювантна ХПТ принесла користь підгрупам, які перенесли резекцію як R0, так і R1 порівняно зі спостереженням окремо [355]. У Mayo Clinic був проведений ретроспективний огляд 466 пацієнтів, які перенесли резекцію R0 з приводу АПЗ, що виявив перевагу ад'ювантної ХПТ в порівнянні зі спостереженням [356]. Крім того, за результатами ретроспективного огляду більш ніж 1 200 пацієнтів, котрі перенесли резекцію у Johns Hopkins School of Medicine та Mayo Clinic, які отримували ад'ювантну ХПТ на основі ФУ або перебували під спостереженням після резекції, було встановлено, що ХПТ покращує результати незалежно від

статусу країв (R0: ВР 0,61; 95% ДІ 0,47–0,77; R1: 95% ДІ, 0,36–0,74 $P < 0,001$ [357]. У мета-аналізі 4 РКД було підтверджено збільшення виживаності при застосуванні ад'ювантної ХПТ у підгрупі пацієнтів, які перенесли резекцію R1 (ВР для смерті 0,72; 95% ДІ 0,47–1,10), порівняно з підгрупою резекції R0 (ВР для смерті 1,19; 95% ДІ 0,95–1,49) [358].

У меншій кількості аналізів розглядалась роль ХПТ у пацієнтів, які перенесли резекцію, з позитивними лімфатичними вузлами. В одному ретроспективному огляді порівнювали результати 94 пацієнтів, які перенесли дистальну панкреатектомію в Johns Hopkins School of Medicine і отримали ад'ювантну ХПТ або просто перебували під спостереженням після резекції [359]. Пошуковий аналіз підгруп виявив, що пацієнти з позитивними лімфатичними вузлами отримали більшу користь від ад'ювантної ХПТ, ніж пацієнти з негативними вузлами. Крім того, мета-аналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що користь ад'ювантної ХПТ для пацієнтів з позитивними та негативними лімфатичними вузлами є недостатньою [360].

Хіміопроменева терапія та СПТТ з приводу місцевопоширеного захворювання

ХПТ є стандартним варіантом лікування локорегіонарного РПЗ, хоча користь ХПТ в цій групі пацієнтів є спірною [361]. Її в основному призначають окремим пацієнтам, у яких під час початкової ХТ не розвиваються метастази.

Мета-аналіз виявив 15 РКД (1 128 пацієнтів), у яких порівнювали ХПТ з ХТ або опроміненням при місцевопоширеному захворюванні [362]. У той час як комбінована терапія значно покращила виживаність порівняно з опроміненням окремо, виживаність була схожою з тією у пацієнтів, які отримували моноХТ. У групі ХПТ спостерігалось підвищення токсичності.

Роль ХПТ при локорегіонарному РПЗ спочатку було визначено у дослідженні за участю пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, проведеному GITSG [338]. У цьому дослідженні комбінацію болюсного ФУ та переривчастого курсу опромінення (сукупна доза 40 Гр) порівнювали з опроміненням окремо або у дозі 60 Гр у поєднанні з ФУ. При порівнянні схеми болюсного ФУ та дози 40 Гр та опромінення окремо спостерігалось майже 2-разове збільшення МВ (42,2 проти 22,9 тижнів). Наступні дослідження прагнули оптимізувати використання ФУ, і в більшості сучасних досліджень більше не використовують переривчастий курс опромінення [363]. Гемцитабін також використовується як радіосенсибілізатор при місцевопоширеному захворюванні [364–368]. Деякі дані свідчать про те, що одночасне застосування гемцитабіну та опромінення може дати подібні або кращі результати порівняно з ХПТ на основі ФУ при місцевопоширеному захворюванні [363,366,369,370]. Використання капецитабіну як радіосенсибілізатора, який також оцінювали при місцевопоширеному захворюванні, виявилось ефективним [371]. Нещодавно опубліковані результати дослідження фази II SCALOP вказують на користь ХПТ на основі капецитабіну порівняно з ХПТ на основі гемцитабіну з точки зору показників якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (таких як когнітивне функціонування, втомлюваність, здуття, сухість у роті, відчуття свого тіла,

майбутні проблеми зі здоров'ям) [372]. Тому, коли група експертів рекомендує ХПТ, зазвичай слід віддавати перевагу ХПТ на основі фторпіримідину, а не ХПТ на основі гемцитабіну.

Первинна ХПТ або СПТТ при місцевопоширеному захворюванні

Результати 2 рандомізованих досліджень, у яких порівнювали первинну ХПТ з ХТ у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, були суперечливими [373,374]. Три дослідження фази II також оцінювали застосування первинної ХПТ при місцевопоширеній АПЗ, при цьому МВ дорівнювала 8,2–9 місяців [364,375-377]. Обговорювались результати невеликих досліджень в одній групі, метою яких була оцінка первинної ХТ з подальшою ХПТ при місцевопоширеному захворюванні [378].

Рандомізоване дослідження фази III ECOG-4201, у якому оцінювали гемцитабін у порівнянні з гемцитабіном плюс ПТ з наступною монотерапією гемцитабіном у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ, було завчасно припинено через повільний набір учасників. Однак ІТТ-аналіз даних 74 пацієнтів, залучених до цього дослідження, показав, що медіана ЗВ була значно довшою у групі ХПТ (11,1 місяців проти 9,2 місяців; $P=0,017$) [368]. Однак повільний набір учасників зменшив його статистичну потужність, не було відзначено різниці в ВБП, а довірчі інтервали для ЗВ перекривались між двома групами пацієнтів, що призвело до того, що деякі стверджують, що результати не підвищуються до рівня доказів, необхідних для визначення стандарту лікування [379].

Користь ХТ порівняно з ХПТ також було розглянуто у французькому дослідженні фази III FFCD-SFRO, у якому пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ рандомізували для отримання монотерапії гемцитабіном або інтенсивної індукційної ХПТ за схемою ФУ плюс цисплатин з наступною підтримувальною терапією гемцитабіном [380]. У цьому дослідженні монотерапія гемцитабіном асоціювалась зі значним збільшенням частоти ЗВ через 1 рік порівняно з ХПТ (53% проти 32%; ВР 0,54; 95% ДІ 0,31–0,96; $P=0,006$). Це дослідження було припинено до запланованого набору, оскільки проміжний аналіз показав, що пацієнти, які отримували ХПТ, мали нижчу виживаність. Крім того, пацієнти в групі ХПТ мали серйозні токсичні ефекти і з більшою ймовірністю отримали коротший курс підтримувальної терапії гемцитабіном, вказуючи на те, що спостережувані відмінності у виживаності, швидше за все, пов'язані з надмірною токсичністю цієї конкретної схеми ХПТ.

Первинну СПТТ можна використовувати у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, які не є кандидатами на комбіноване системне лікування. Ретроспективний аналіз 77 пацієнтів з нерезектабельним захворюванням виявив, що хоча СПТТ забезпечила ефективний місцевий контроль, вона не призвела до збільшення ЗВ і асоціювалась зі значною токсичністю [326]. Однак в іншому ретроспективному огляді у 71 пацієнта медіана ЗВ становила 10,3 місяців, і лише 3 пацієнти (4%) мали токсичні ефекти 3-го ступеня [329]. Для цих пацієнтів також можна застосовувати гіпофракціоновані дози з прийнятною токсичністю [381]. Включення одночасного інтегрованого бустера досліджується з метою покращення потенціалу СПТТ у зниженні стадії пухлини [382].

Отже значення попередньої ХПТ у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ досі не визначене. Якщо у пацієнтів погано контролюється біль або наявна місцева інвазія з кровотечею, можна почати з первинної ХПТ або СПТТ [364,368].

Хіміопроменева терапія або СПТТ після ХТ при місцевопоширеному захворюванні

Початок з 2–6 циклів системної ХТ з подальшою ХПТ або СПТТ є варіантом для окремих пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням та хорошим функціональним статусом, у яких не розвинулись метастази [383-385]. Ця послідовність особливо рекомендована у випадках, коли: 1) дуже мало ймовірно, що стан пацієнта може перейти в резектабельний (тобто повне обростання верхніх брижових/черевних артерій), 2) існує підозра на наявність метастазів або 3) пацієнт не здатний перенести ХПТ. Початковий курс ХТ може покращити контроль системного захворювання у цих випадках. Крім того, природний перебіг захворювання може стати очевидним під час початкової ХТ, що дозволить вибрати пацієнтів, які, швидше за все, отримають користь від подальшої ХПТ. Наприклад, ретроспективний аналіз результатів досліджень GERCOR показав, що ХТ першої лінії може бути корисною стратегією для відбору пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, які, швидше за все, отримають користь від подальшої ХПТ [383].

У рандомізованому дослідженні фази II SCALOP пацієнти з місцевопоширеним РПЗ отримували комбіновану ХТ гемцитабіном та капецитабіном з наступною ХПТ на основі гемцитабіну або хіміопроменевою ХТ на основі капецитабіну (n=74) [371,386]. Хоча показники ЗВ та ВБП незначно відрізнялись між двома групами лікування, результати вказували на перевагу ХПТ на основі капецитабіну, при цьому медіана ЗВ становила 17,6 місяців, а медіана ВБП – 12 місяців [386].

У міжнародному РКД фази III фази LAP-07 пацієнти з місцевопоширеним РПЗ (n=269) отримували ХПТ капецитабіном після 4 місяців індукційної ХТ гемцитабіном окремо або гемцитабіном та ерлотинібом [387]. ХПТ в цьому випадку не забезпечила збільшення виживаності порівняно з моноХТ (ВР 1,03; 95% ДІ 0,79–1,34; P=0,83). Було відзначено відмінності в інших потенційно значущих показниках, таких як час до повторного початку терапії (159 днів у групі ХПТ проти 96 днів у контрольній групі; P=0,05) та місцеве прогресування пухлини (34% у групі ХПТ проти 65% у групі моноХТ; P<0,0001) [387].

СПТТ після монотерапії гемцитабіном у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ досліджували у дослідженнях фази II [388,389]. Ця схема асоціювалась з низькою токсичністю та захистом від місцевого прогресування захворювання [388,389]. Оскільки зараз існують більш активні схеми ХТ, ніж монотерапія гемцитабіном, плануються додаткові дослідження для оцінки ролі опромінення після більш активної ХТ.

Вдосконалені методи променевої терапії

ПТ з модульованою інтенсивністю (ПТМІ) все частіше використовується для лікування місцевопоширеної АПЗ та у якості ад'ювантного лікування з

метою підвищення дози опромінення на загальну масу пухлини при мінімізації токсичності для навколишніх тканин [390-394]. У ретроспективному дослідженні планування лікування оцінювали можливість підвищення дози у 15 пацієнтів з місцевопоширеною нерезектабельною АПЗ при використанні ПТМІ замість 3D-конформного планування [394]. Хоча автори дійшли висновку, що плани ПТМІ дозволяють істотно збільшити цільову об'ємну дозу зі значним зниженням дози для прилеглих органів, що піддаються ризику, немає чіткого консенсусу щодо відповідної максимальної дози опромінення при використанні ПТМІ. Недавній систематичний огляд, що включав 13 досліджень ПТМІ, показав, що ПТМІ не збільшує виживаність порівняно з ПТ з 3-плануванням (3D-конформною ПТ) [395]. Однак токсичні ефекти 3-го ступеня або вище частіше виникали у групі 3D-конформної ПТ, ніж у групі ПТМІ ($P=0,017$). Були зареєстровані токсичні ефекти здебільшого з боку ШКТ, такі як нудота/блювання та діарея. Застосування ПТМІ призвело до зниження частоти токсичних ефектів 3/4 ступеня, коли автори провели перехресне порівняння токсичності у пацієнтів, які отримували ту саму схему на основі ФУ з 3D-конформною ПТ у дослідженні RTOG 9704 [341,396]. При порівнянні 2 досліджень частота нудоти та блювання 3/4 ступеня становила 0% проти 11% ($P=0,024$), а частота діареї 3/4 ступеня – 3% проти 18% ($P=0,017$) [396], вказуючи на те, що ПТМІ добре переноситься і дозволяє підвищити дози опромінення пухлини [396]. Немає чіткого консенсусу щодо відповідної максимальної дози опромінення при використанні методу ПТМІ.

Інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) дозволяє застосовувати більш високі дози опромінення, оскільки чутливі структури можуть бути виключені з полів опромінення. Інколи ІОПТ призначають пацієнтам з гранично-резектабельним захворюванням, які отримали максимальну неoad'ювантну терапію для стерилізації близьких або уражених країв під час операції, хоча даних у цьому випадку бракує. Іноді її також використовують, коли під час операції виявляють, що пацієнт нерезектабельний, та у випадках місцеворецидивуючого захворювання. У більшості досліджень ІОПТ у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ було встановлено, що, хоча місцевий контроль може покращитись, при застосуванні ІОПТ не спостерігається жодних змін у виживаності через високу частоту розвитку метастатичного захворювання [397-400]. Деякі групи, тим не менш, вважають, що ІОПТ може забезпечити користь дуже ретельно відібраним пацієнтам з неметастатичним захворюванням [401-403]. Загалом, роль ІОПТ у пацієнтів з РПЗ не було встановлено [404], а група експертів вважає, що її слід виконувати лише в спеціалізованих центрах.

Лікування метастатичного захворювання

Основними цілями лікування метастатичного РПЗ є полегшення та подовження виживаності. Перевага у виживаності зазвичай обмежується пацієнтами з належним функціональним статусом (показник 0–1 за шкалою ECOG, хороше дренування жовчних шляхів та належне споживання поживних речовин). Тому системна терапія рекомендується пацієнтам з метастатичним захворюванням та хорошим функціональним статусом, як описано в розділі

Системна терапія з приводу місцевопоширеного або метастатичного захворювання, а також в алгоритмах.

Пацієнти з поганим функціональним статусом можуть отримати користь від моноХТ (гемцитабін є рекомендацією категорії 1), але завжди слід віддавати перевагу заходам, спрямованим на досягнення комфорту (див. *Паліативна та підтримуюча допомога* та настанови NCCN з підтримуючої допомоги за адресою www.NCCN.org). Паліативна та найкраща підтримуюча допомога є альтернативним варіантом для цих пацієнтів.

Пацієнти з метастатичним захворюванням зазвичай не є кандидатами на ПТ. Однак паліативну ПТ можна призначати пацієнтам з поганим функціональним статусом (тобто пацієнтам літнього віку та/або тим, які не є кандидатами на радикальне лікування) замість моноХТ. Короткий курс ПТ може бути призначений для вогнищ метастазування, які викликають біль (наприклад кістковий біль) [405].

Перед початком цитотоксичної терапії має відбутись відкритий діалог щодо цілей та побічних ефектів лікування та, за необхідності, можуть використовуватись додаткові стратегії (див. *Паліативна та підтримуюча допомога*). Слід зазначити, що у пацієнтів з поширеною стадією захворювання можуть спостерігатись різкі зміни клінічного стану. Тому, якщо лікування розпочато, його слід продовжувати з ретельним спостереженням. У пацієнтів можуть спостерігатись раптовий початок кровотечі або тромбоемболії, швидко наростаючий біль, оклюзія жовчного стенту, холангіт або інші інфекції. Крім того, клінічно значуще прогресування пухлини може розвиватись швидко, а симптоми, пов'язані з пухлиною, можуть бути неадекватно пов'язані з ХТ або іншими причинами. Наприклад, пацієнти, які скаржаться на тяжку нудоту та блювання, можуть мати обструкцію отвору ворота шлунка, а не блювання, спричинене ХТ. Карциноматоз очеревини може проявлятися у вигляді асцити або в його більш слабкій формі з такими симптомами, як здуття живота, обмеження здатності до перорального прийому їжі та/або запор.

Для пацієнтів, які добре переносили початкову терапію, доцільно зробити перерву у ХТ або розглянути можливість підтримуючої терапії (див. *Можлива роль підтримуючої терапії при поширеному захворюванні*). Після прогресування можлива терапія другої лінії, особливо у пацієнтів зі збереженим хорошим функціональним статусом (див. *Системна терапія другої лінії при поширеному захворюванні*). Перед початком терапії другої лінії експертна група рекомендує виконати серійну 3D КТ або МРТ відомих вогнищ захворювання для визначення терапевтичного ефекту. Однак у пацієнтів можуть спостерігатись клінічні симптоми прогресування захворювання без об'єктивних ознак прогресування (див. *Лікування місцевопоширеного захворювання*).

Лікування місцевопоширеного захворювання

Як і при метастатичному захворюванні, основними цілями лікування пацієнтів з локорегіонарно поширеним РПЗ є полегшення стану та подовження виживаності. Також, як і при метастатичному захворюванні, пацієнти з місцевопоширеним захворюванням отримують системну терапію з урахуванням

їхнього функціонального статусу. Паліативна та найкраща підтримуюча допомога і моноХТ або паліативна ПТ є варіантами для пацієнтів з поганим ФС чи ФС, який знижується, тоді як пацієнти з хорошим ФС можуть отримувати інтенсивнішу терапію (див. в розділі «Підходи до системної терапії місцевопоширених або метастатичних захворювань» та в інструкціях).

Історично склалось так, що у більшості досліджень при місцевопоширеному захворюванні використовувалась монотерапія гемцитабіном. Проте все більше уваги приділяється значенню сучасних, більш активних схем лікування локорегіонарно поширеного захворювання. Повідомлялося про досвід застосування схеми FOLFIRINOX у 22 пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ в онкологічному центрі загальної лікарні Массачусетса до лютого 2012 року [406]. Частота загальної відповіді становила 27%, а медіана ВБР – 11,7 місяців. 5 пацієнтам (23%) вдалось провести резекцію R0, хоча у 3 з цих пацієнтів через 5 місяців стався віддалений рецидив. Також повідомлялось, що 32% пацієнтів, які отримували схему FOLFIRINOX, потребували ≥ 1 госпіталізації або відвідування відділення невідкладної допомоги під час лікування.

У інших дослідженнях та повідомленнях про випадки застосування ХТ з ХПТ чи без неї у пацієнтів з місцево нерезектабельним захворюванням відзначено, що іноді виникає можливість виконання радикальної резекції [406-415]. Група експертів вважає, що пацієнти зі значною відповіддю на ХТ та/або ХПТ можуть бути розглянуті для хірургічної резекції, але визнає, що така конверсія є рідкісним явищем у пацієнтів із справжнім місцевопоширеним захворюванням. Після резекції ці пацієнти мають ті самі показники виживаності, що і пацієнти, стан яких спочатку був визначений як резектабельний [416].

У обраних пацієнтів можна використовувати первинну ХПТ або СПТТ (див. ХПТ та СПТТ з приводу місцевопоширеного захворювання). Використання ХПТ або СПТТ після ХТ при місцевопоширеному захворюванні також обговорюється вище. Якщо захворювання прогресує у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, варіантами лікування є ХПТ або СПТТ, якщо її не було призначено раніше, зберігається хороший функціональний статус, а первинна ділянка є єдиним місцем прогресування.

Незворотна електропорація – це абляційна техніка, при якій електричні імпульси використовуються для створення нанопор, які індукують загибель клітин, як у випадку апоптозу. Цей метод використовували у пацієнтів з місцевопоширеним РПЗ [417,418]. Незворотна електропорація безпечна та здійсненна [419] і дозволяє збільшити виживаність [418]. Однак через занепокоєння щодо ускладнень та технічних проблем [420], група експертів наразі не рекомендує незворотну електропорацію для лікування місцевопоширеного РПЗ.

Схеми лікування пацієнтів із метастатичним та місцевопоширеним РПЗ

Лікування призначається індивідуально та на підставі функціонального статусу (ECOG).
Пріоритетні режими: (ECOG 0-1) (Застосовується, як режим неoad'ювантної хіміотерапії)

ECOG 0-1	Оптимальні режими	Інші рекомендовані режими:
	FOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; іринотекан 180 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 46 годин через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 2 тижні. [1] mFOLFIRINOX оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; іринотекан 150 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 46 годин через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 2 тижні.[2] Гемцитабін+Паклітаксел у формі часток стабілізованих альбуміном: Паклітаксел у формі часток стабілізованих альбуміном 125 мг/м² внутрішньовенно в 1,8 та 15 день; + Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно в 1, 8 та 15 день. Повтор курсу кожні 28 днів. [3] Ліпосомальний іринотекан + ФУ+ Кальція фолінат + Оксалиплатин (NALIRIFOX): ліпосомальний іринотекан 50 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; оксалиплатин 60 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно протягом 46 годин через інфузійну порт-	Інші рекомендовані режими: GEMCAP: гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно 30 хв. у 1-й, 8-й та 15-й дні; + капецитабін 1660 мг/м² /добу внутрішньо щодня з 1-го по 21-й день кожні 4 тижні. [6] Гемцитабін/Ерлотиніб (GEM/ERL): гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно 30 хв. у 1-й, 8-й та 15-й дні (повтор кожні 4 тижні); + ерлотиніб паралельний прийом 100-150 мг 1 раз на добу внутрішньо щоденно. [7] Гемцитабін: Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин в 1, 8, 15 дні кожні 28 днів. [1] Оксалиплатин/Капецитабін CAPeOX: оксалиплатин 130 мг/м² внутрішньовенно 120 хв. в 1-й день; Капецитабін 1000 мг/м²/добу внутрішньо двічі на день з першого по 14-й день. Повтор циклу кожні 3 тижні). [8] FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно за 46 годин інфузія через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 14 днів. [9] OFF: оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв. в 8-й та 22-й дні;

	систему. Повтор курсу кожні 14 днів. [4] При відомому мутованому статусі BRCA1/2 FOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; іринотекан 180 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 46 годин через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 2 тижні. [1] mFOLFIRINOX оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; іринотекан 150 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 46 годин через інфузійну порт-систему. [2] Гемцитабін/Цисплатин (GEMCIS) гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно 30 хв. у 1-й, 8-й день + цисплатин 25 мг/м² у 1-й, 8-й день. Повтор курсу кожен 21 день. [5]	кальцію фолінат 200 мг/м² внутрішньовенно 120 хв. в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні; ФУ 2000 мг/м² внутрішньовенно протягом 24 годин через інфузійну порт-систему в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й дні. Повтор курсу кожні 6 тижнів. [9] GTX: Капєцитабін 750 мг/м² двічі на добу внутрішньо з 1-14 дні; гемцитабін 750 мг/м² внутрішньовенно протягом 75 хвилин на 4 та 11 дні; доцетаксел 30 мг/м² внутрішньовенно на 4 та 11 дні. Повтор циклу кожен 21 день. [10]
ECOG 2	Оптимальні режими Гемцитабін: Гемцитабін: 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно 30 хв. у 1, 8 та 15-й дні. Повтор курсу кожні 28 днів. [1] Капєцитабін: Капєцитабін: 2000 мг/м² внутрішньо 1-14 день. Повтор курсу кожен 21 день. [11] Гемцитабін+Паклітаксел у формі часток стабілізованих альбуміном: Паклітаксел у формі часток стабілізованих альбуміном 125 мг/м² внутрішньовенно в 1,8 та 15 день;	Інші рекомендовані режими -

	+ Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно в 1, 8 та 15 день. Повтор курсу кожні 28 днів. [3] FOLFIRI іринотекан 180 мг/м² внутрішньовенно 90 хв. в 1-й день; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно протягом 46 годин через інфузійну порт-систему, інтервал між циклами 2 тижні. [15]	
Корисні режими при певних обставинах - <i>при MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥ 10 mut/Mb]:</i> Пембrolізумаб 200 мг внутрішньовенно один раз на 21 день. [12] - <i>в якості підтримуючої терапії при відомому мутованому статусі BRCA1/2 без прогресування захворювання на платиновмісній хіміотерапії</i> Олапариб 300 мг (таб.) внутрішньо два рази на добу щоденно (добова доза 600 мг). [13]		
ESOG 3	Оптимальні режими Гемцитабін: Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин в 1, 8, 15 дні кожні 28 днів. [1] Капецитабін: Капецитабін 1000 мг/м²/добу внутрішньо двічі на день з першого по 14-й день. Повтор курсу кожні три тижні. (категорія 2B) [11] ФУ: кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² безперервна внутрішньовенна інфузія впродовж 46 годин через інфузійну порт-систему. [14]	Інші рекомендовані режими -

Лікуючим лікарем може бути призначена симптоматична терапія, якщо функціональний статус пацієнта не є відповідним для проведення хіміотерапії.

Підтримуючі режими хіміотерапії (можуть бути використаними за умови відсутності прогресування захворювання на індукційній терапії впродовж 4-

6 місяців) при лікуванні метастатичного РПЖ:

<u>Оптимальні режими</u>	<u>Інші рекомендовані</u>	<u>Корисні режими при певних обставинах</u>
Після платиновмісної терапії: Олапариб (лише за наявності герміногенної мутації <i>BRCA1/2</i>): 300 мг (таб.) внутрішньо два рази на добу (добова доза 600 мг). [13]	Якщо попередня перша лінія терапії FOLFIRINOX: Капецитабін: 2000 мг/м² внутрішньо 1-14 день. Повтор курсу кожен 21 день. [11] Або Якщо попередня перша лінія терапії Гемцитабін+Паклітаксел у вигляді часток стабілізованих альбуміном: Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин в 1, 8, 15 дні кожні 28 днів. [1] (категорія 2В)	Якщо попередня перша лінія терапії FOLFIRINOX: FOLFIRI іринотекан 180 мг/м² внутрішньовенно 90 хв. в 1-й день; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно протягом 46 годин через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 14 днів. [15] ФУ: кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² безперервна внутрішньовенна інфузія впродовж 46 годин через інфузійну порт-систему. [14] FOLFOX: оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно за 46 годин інфузія через інфузійну порт-систему. Повтор курсу кожні 14 днів. (категорія 2В) [9]

Список літератури:

1. Conroy, T., Desseigne, F., et al. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 364(19), 1817–1825.
2. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., et al. (2018). FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379(25), 2395–2406.
3. Goldstein, D., El Maraghi, R. H., Hammel, P., et al. (2014). Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Journal of Clinical Oncology*, 32(suppl 3; abstr 178).
4. Wainberg, Z. A., et al. (2023). NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 402(10409), 1272–1281.

5. Colucci, G., Giuliani, F., Gebbia, V., et al. (2002). Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: A prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer*, 94(4), 902–910.
6. Cunningham, D., Chau, I., Stocken, D. D., et al. (2009). Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(33), 5513–5518.
7. Moore, M. J., et al. (2007). Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15). <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9525>
8. Boeck, S., Hoehler, T., Seipelt, G., Mahlberg, R., Wein, A., Hochhaus, A., ... Heinemann, V. (2007). Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): Final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm467>
9. Gill, S., Ko, Y. J., Cripps, C., et al. (2016). PANCREOX: A randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*.
10. Fine, R. L., Fogelman, D. R., Schreiber, S. M., et al. (2008). The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: A retrospective analysis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 61(1), 167–175.
11. Heinemann, V., Vehling-Kaiser, U., Waldschmidt, D., et al. (2013). Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: Final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut*, 62(5), 751–759.
12. Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., et al. (2020). Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>
13. Golan, T., Hammel, P., Reni, M., et al. (2019). Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 381(4), 317–327.
14. Cheeseman, S. L., Joel, S. P., Chester, J. D., et al. (2002). A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 87(4), 393–399. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600467>
15. Neuzillet, C., Hentic, O., et al. (2012). FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World Journal of Gastroenterology*, 18(33), 4533–4541.

Лікування резектабельного та гранично-резектабельного захворювання

Хірургічне лікування

Цілі хірургічного втручання з приводу АПЗ включають онкологічну резекцію первинної пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів. Хірургічна резекція є єдиним потенційно радикальним методом лікування РПЗ. Однак більше 80% пацієнтів мають захворювання, яке не можна вилікувати за допомогою оперативного лікування [421]. Хірургічне втручання має проводитися ефективно, оптимізуючи якість життя та супутні витрати. Ранні занепокоєння щодо високої смертності, пов'язаної з різними видами резекції підшлункової залози, тепер зменшилися завдяки дослідженням, які продемонстрували прийнятно низьку смертність (<5%) у досвідчених центрах (див. Ефект клінічного об'єму нижче) [423]. Навіть за найоптимальніших умов клінічного випробування середня виживаність пацієнтів після резекції після ад'ювантної терапії коливається від 20,1 до 28,0 місяців [231,341,344,424,425]. Негативний край (тобто резекція R0), вміст ДНК пухлини, малий розмір пухлини та відсутність метастазів у лімфатичні вузли є найбільш надійними прогностичними показниками довгострокової виживаності пацієнтів [426-428]. Що стосується стану краю, існують певні докази протилежного твердження – перевага у виживаності після резекції R1 може бути порівнянною з показником виживаності при ХПТ без операції [429-431].

Критерії резекції

Експерти NCCN рекомендують, щоб рішення про діагностичне лікування та резектабельність завжди включали міждисциплінарну консультацію у великих центрах з використанням відповідних високоякісних візуалізаційних досліджень для оцінки ступеня захворювання. Хоча зрозуміло, що пацієнти з вісцеральними, перитонеальними або плевральними метастазами або з метастазами у вузли за межами області не отримують ніякої користі від резекції, заклади відрізняються у своїх підходах до пацієнтів із ураженням місцевих захворювань (підшлункова залоза та навколопанкреатичні лімфатичні вузли).

Ретельне інтраопераційне визначення стадії повинно виключити метастази в очеревину, печінку та віддалені лімфатичні вузли, а резекцію первинної пухлини слід проводити лише за відсутності віддаленого захворювання. Таким чином, протокол КТ підшлункової залози є критичним для передопераційного планування.

Грунтуючись на клінічному досвіді первинного лікування пухлин підшлункової залози, консенсусна група експертів розробила критерії для визначення резектабельності пухлини, щоб покращити відбір пацієнтів для хірургічного втручання та збільшити ймовірність резекції R0 [129,432]. Інші групи також висунули визначення резектабельності раку підшлункової залози [433-435]. Також було описано більш обмежувальне визначення гранично-резектабельних пухлин підшлункової залози [436]. У цьому визначенні використовуються ступені контакту (наприклад, розділ між пухлиною та SMA (вимірювання $\leq 180^\circ$ окружності стінки судини) та деформація/звуження контуру

(наприклад, деформація розриву в головному ВВ або ВВВ), щоб приписати ймовірність судинної інвазії, а не суб'єктивні терміни, такі як абатмент і імпінджмент це визначення для використання в клінічних дослідженнях. За допомогою комбінації цих наборів критеріїв пухлини класифікуються як операбельні, гранично резектабельні, місцевопоширені або метастатичні захворювання.

Можна розглянути аналіз шийки підшлункової залози та жовчної протоки під час операції за допомогою заморожених зрізів. Огляд 4 досліджень із залученням 2 580 пацієнтів показав, що додаткова резекція для досягнення негативної хірургічної межі не пов'язана з покращенням виживаності приблизно на 5 мм від краю розрізу, чистою стороною донизу, щоб уникнути артефакту припікання, який може призвести до помилкових негативних результатів, якщо пухлина розташована в межах 5 мм від полів, подальше висічення підшлункової залози слід забезпечити просвіт принаймні 5 мм. Для раку головки підшлункової залози та її лушення виконується панкреатодуоденектомія (процедура Уіппла) — дистальна панкреатектомія зі спленектомією зроблено.

Група експертів адаптувала критерії, висунуті іншими групами, і перерахувала рекомендовані критерії для визначення статусу резектабельності в настановах. Консенсус групи експертів полягає в тому, що пацієнти повинні бути відібрані для операції на основі лікувальних намірів, як це визначається ймовірністю отримання негативних (R0) меж резекції. Загалом, ймовірність досягнення негативних меж є ключовим критерієм для визначення того, чи є пацієнт потенційним кандидатом на резекцію [435,438]. У цьому контексті гранично резектабельне ураження можна визначити як пацієнти з високим ризиком позитивних хірургічних країв, які не вважаються хорошими кандидатами для попередньої резекції, але ризики можуть бути потенційно знижені та після неoad'ювантної терапії безпечно виконати попередню резекцію (див. Передопераційну (неoad'ювантну) терапію). Крім того, група експертів рекомендує враховувати фактори пацієнта під час проведення мультидисциплінарного огляду Guidelines for Older Adult Oncology (доступні на www.NCCN.org) для подальшого обговорення лікування літніх пацієнтів.

Первинна хірургічна операція при онкопатології підшлункової залози

Характер та обсяг оперативного втручання при резектабельних пухлинах залежать від локалізації та розміру пухлини. Оскільки пухлини тіла та хвоста ПЗ викликають симптоми на пізніх стадіях свого розвитку, їх зазвичай діагностують на поширеній стадії і вони рідко є резектабельними. Коли пухлини в хвості ПЗ є резектабельними, зазвичай виконується дистальна резекція підшлункової залози. Якщо рак дифузно вражає ПЗ або присутній у кількох ділянках ПЗ, може знадобитись тотальна панкреатектомія. Пацієнтам з пухлинами в головці ПЗ, що зазвичай проявляється жовтяницею, призначають відкриту чи малоінвазивну ПДР (тобто операцію Whipple) [439,440].

Якщо під час операції виявляють, що пухлина нерезектабельна, група експертів рекомендує провести інтраопераційну біопсію для підтвердження аденокарциноми, якщо біопсію не було виконано раніше. Якщо під час операції

виявляють, що пацієнт з жовтяницею нерезектабельний, група експертів рекомендує виконати білідигестивний анастомоз хірургічним способом. Якщо раніше було встановлено біліарний стент, слід розглянути можливість формування білідигестивного анастомозу. Крім того, у деяких випадках можна розглянути можливість гастроеюностомії незалежно від наявності жовтяниці (категорія 2В для профілактичної гастроеюностомії). Можна виконати нейроліз черевного сплетення, особливо за наявності болю у пацієнта з жовтяницею (категорія 2В за відсутності болю). Тактика лікування пацієнта представлена у розділі «Сильний біль у животі, пов'язаний з пухлиною».

Пацієнтам з підозрою на гранично-резектабельне захворювання, у яких рак не підтверджено після повторної біопсії за допомогою ТАПБ під контролем ЕУД (оптимально), рекомендується інтраопераційна біопсія. Якщо у цих пацієнтів виявлено резектабельне захворювання, рекомендується хірургічна резекція з подальшою ад'ювантною терапією. Якщо виявлено нерезектабельне захворювання, слід дотримуватись рекомендацій щодо лікування місцевопоширеного або метастатичного захворювання. Якщо у цих пацієнтів є жовтяниця, слід розглянути можливість формування білідигестивного анастомозу і гастроеюностомії (категорія 2В для профілактичної гастроеюностомії), а також нейролізу черевного сплетення для зменшення болю (категорія 2В за відсутності болю).

Панкреатодуоденектомія (операція Whipple)

Досягнення негативних країв резекції має базуватись на ретельній периваскулярній дисекції ураження під час операції, визначенні необхідності резекції та/або реконструкції судин, а також потенційній необхідності резекції органів позапанкреатичної локалізації. Звичайно, особливості раку можуть не дозволити резекцію R0 навіть при найретельнішій операції.

Медіальна дисекція уражень головки ПЗ найкраще досягається шляхом повної мобілізації ВВ та ВБВ від гачкоподібного відростка (за умови відсутності ознак пухлинної інфільтрації). Крім того, скелетизація бічних, задніх і передніх меж ВБА до рівня адвентиції максимізує кількість резектованої тканини та ймовірність отримання чистого радіального краю резекції (див. малюнок 1) [441,442]. Оптимальної дисекції та скелетизації ВБА можна досягти за допомогою ультразвукових або термічних дисекторів. Розділення заочеревинних тканин між гачкоподібним відростком і ВБА за допомогою степлера або методу затискачів і розрізів дозволяє залишити до 43% м'яких тканин між гачкоподібним відростком і ВБА *in situ*, що призводить до неоптимального видалення та збільшення ризику резекції R1 [443,444].

За відсутності чіткої венозної оклюзії, відзначеної під час передопераційної візуалізації, може знадобитись бічна венорафія (клиноподібна резекція/крайова резекція) або повна (циркулярна) резекція та реконструкція ВВ або ВБВ для досягнення резекції R0, але це часто незрозуміло, поки не відбудеться виділення перешийка ПЗ. Фіксація карциноми до бічної стінки ВВ не є рідкісним явищем і вимагає ретельної дисекції для звільнення вени від головки ПЗ (за можливості). Диференціювати інфільтрацію пухлини в стінку вени від десмоплазії, пов'язаної

з пухлиною, часто неможливо. Досліджено вільне використання часткової або повної резекції вени при підозрі на інфільтрацію вени під час ПДР. При оцінці зразків висічених вен лише у 60–70% спостерігались гістологічні ознаки явного пухлинного ураження, а резекції R0 все ще неможливо було досягти у 10–30% пацієнтів, незважаючи на розширення операційного поля. Однак, якщо резекцію R0 було проведено з ексцизією вени, тривалість життя була подібною до тієї після резекції R0 без ураження вен, за відсутності значного збільшення показників захворюваності та смертності.

Схожі результати, хоч і дещо обмежені, були відзначені щодо резекції та реконструкції печінкової артерії [447,448]. Інші, однак, відзначають погані короткострокові та довгострокові результати резекції артерій [449,450]. Хоча, очевидно, необхідно отримати додаткові дані щодо резекції артерій, розумне використання цієї техніки у дуже відібраних популяціях видається доцільним.

Популяційне дослідження 10 206 пацієнтів загальнонаціональної стаціонарної вибірки з 2000 по 2009 рік виявило, що реконструкція судин (приблизно 90% венозних і 10% артеріальних) пов'язана з вищим ризиком інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [450] жодної різниці в смертності не виявлено.

Дистальна резекція підшлункової залози зі спленектомією єдиним блоком

Цілі лівобічної резекції подібні до цілей ПДР, хоча їх часто важче досягти через поширену стадію, на якій виявляють більшість цих видів раку. За клінічними показаннями рекомендується площина розтину спереду від надниркової залози або резекція лівого наднирника єдиним блоком з площиною розтину позаду фасції Герота. Збереження селезінки не рекомендується при дистальній резекції підшлункової залози з приводу аденокарциноми, а дистальна резекція підшлункової залози R0 при аденокарциномі вимагає видалення органів, окрім селезінки, єдиним блоком, майже у 40% пацієнтів [451,452]. Подібно до ПДР за Whipple, латеральну венорафію, ексцизію та реконструкцію вени, а також дисекцію до рівня адвентиції черевного стовбура та ВБА слід виконувати, якщо можна досягти повного кліренсу пухлини [451-453]. Застосування радикальних процедур резекції асоціюється із збільшенням крововтрати, потреби в переливанні, подовженням тривалості операції і часу госпіталізації, а також підвищенням показника захворюваності, але випадки смерті були нечастими [451-453]. Обнадійливо, повідомляється про повний кліренс пухлини (резекція підшлункової залози R0) у 72%-91% пацієнтів, з довгостроковою виживаністю, еквівалентною тим, хто має стандартну резекцію для більш локалізованого захворювання [452,453]. Місцевий рецидив, однак, залишається проблемою навіть при патологічно негативних краях [453].

Роль лапароскопічної дистальної резекції підшлункової залози невпинно зростає. Мета-аналіз, що включає 29 спостережних досліджень за участю 3 701 пацієнта, показав, що лапароскопічна дистальна панкреатектомія може зменшити інтраопераційну крововтрату ($P<0,01$), час до першого перорального прийому їжі ($P<0,01$) і тривалість госпіталізації ($P<0,01$) порівняно з відкритою

дистальною панкреатектомією [454]. Результати 172 пацієнтів, які проходили лікування в Mayo Clinic, вказали на значну користь для пацієнтів, які перенесли лапароскопію, у порівнянні з відкритою резекцією, з точки зору втрати крові, потреби у переливанні крові та тривалості перебування в стаціонарі та відділенні інтенсивної терапії без будь-якої різниці в онкологічних результатах [455]. Крім того, результати мета-аналізу 4 досліджень за участю 665 пацієнтів показують, що лапароскопічний метод є безпечним і зумовлює скорочення тривалості госпіталізації [456]. Крім того, результати популяційного ретроспективного когортного дослідження, яке включало 8 957 пацієнтів, показали подібним чином, що лапароскопія може знизити частоту ускладнень і скоротити тривалість лікування у стаціонарі [457].

Лікування уражень перешийка

Особливо тяжко піддаються лікуванню аденокарциноми перешийка ПЗ. Ракові пухлини перешийка ПЗ розташовані спереду від верхніх брижових судин та ВВ. Залежно від ступеня ураження може знадобитись ПДР, що поширюється ліворуч від ВБВ (розширена панкреатодуоденектомія), дистальна резекція підшлункової залози, що поширюється праворуч від ВБВ (розширена дистальна резекція підшлункової залози), або тотальна панкреатектомія для досягнення резекції R0 [458].

Точний ступінь ураження часто неможливо визначити до хірургічного втручання, тому хірург повинен бути готовим до прийняття складних рішень під час операції. Складність хірургічної операції при раку перешийка ПЗ посилюється частим залученням ВБВ/ВВ [458, 459]. Хірурги, які оперують рак перешийка ПЗ, повинні передбачити можливе залучення ВБВ/ВВ і бути готовими до його коригування.

Резекція ворітної вени

Судинна інвазія є стандартним протипоказанням до резекції ПЗ. Перші процедури резекції та реконструкції ВБА та ВБВ у 1970-х роках асоціювались з поганими результатами у кількох пацієнтів, які перенесли «регіонарну» панкреатектомію [460]. Оскільки частота ускладнень, пов'язана з ПДР, зменшилась, було виявлено підгрупу пацієнтів, які потребували резекції стінки ВБВ для досягнення негативних країв під час видалення пухлин. Отже, у 1990-х роках відновився інтерес до резекції вен для досягнення повної резекції. Група з University of Texas MD Anderson Cancer Center відстоювала цей підхід, підтвердивши, що резекція та реконструкція вен можуть дозволити повну резекцію і не пов'язані з підвищенням частоти ускладнень або смертності в порівнянні з пацієнтами, яким не потрібна резекція вени [461]. Крім того, довгостроковий результат у пацієнтів, яким проводиться резекція вен під час ПДР, не є значно гіршим порівняно з пацієнтами, які проходять стандартну ПДР [462].

Незважаючи на переконливі дані, цей підхід не є загальновизнаним. Протягом 1990-х рр. у кількох дослідженнях повідомлялось про операційну смертність від 0% до 16,5%, 3-річну виживаність, розраховану за методом

Каплана-Мейєра, від 12% до 23% і МВ від 5 до 14 місяців у пацієнтів, які перенесли резекцію вени [463-466]. У одному дослідженні було встановлено, що у належним чином відібраних пацієнтів з аденокарциномою головки ПЗ, які потребували резекції вени (n=141), МВ становила приблизно 2 роки, не відрізняючись від показника у тих пацієнтів, які перенесли стандартну ПДР, і перевершила історичний показник у пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням, які не отримали хірургічного лікування [447]. Мета-аналіз 22 ретроспективних досліджень (2 890 пацієнтів) показав, що після резекції вени показники періопераційної захворюваності та смертності були аналогічні показникам після стандартної резекції, але в цій групі частота резекції R0 була нижчою [467]. У багатоцентровому аналізі бази даних 492 пацієнтів, які перенесли ПДР, частота резекції R0 не відрізнялась між 14% пацієнтів, які перенесли резекцію вени, порівняно з тими, у яких не було ураження вен (66% проти 75%; P=NS) [468]. Тим не менш, деякі групи рекомендують виявляти обережність і виконувати резекцію вени лише окремим пацієнтам.

Збереження воротаря

Варіанти реконструкції шлунка після панкреатодуоденектомії у Центрі зі Траверсо та Лонгмайр [469] повідомили про сучасне використання консервації пілоруса в 1978 році. Гіпотеза полягала в тому, що збереження покращить спорожнення та забезпечить харчову користь, але на сьогоднішній день переваги були суперечливими [470]. Систематичний огляд, у якому порівнювали класичну ПДР за Whipple з ПДР за Traverso-Longmire (зі збереженням воротаря) (включно з 8 РКД за участю 512 пацієнтів), не виявив значних відмінностей у показниках смертності, захворюваності та виживаності, але у пацієнтів, які перенесли ПДР зі збереженням воротаря, деякі периопераційні показники (такі як час операції, інтраопераційна крововтрата, переливання крові) були кращими порівняно з тими, хто переніс стандартну ПДР за Whipple [470]. Тому, хоча необхідно отримати більше даних з високоякісних РКД, ПДР, що дозволяє збереження воротаря, є прийнятною альтернативою класичній ПДР, що супроводжується антрумектомією.

Анастомоз підшлункової залози

Панкреатикоеюностомія – це традиційна стандартна процедура реконструкції, яка є основним тригером захворюваності та смертності після ПДР через ускладнення, пов'язані з анастомозом, такі як неспроможність, абсцес та утворення нориць. У РКД Johns Hopkins School of Medicine не було виявлено різниці в частоті нориць після панкреатикоеюностомії [471]. Однак в одному з останніх багатоцентрових рандомізованих досліджень, у якому порівнювали результати 329 пацієнтів, які перенесли ПДР з панкреатикоеюностомією або панкреатикогастростомією [472], значну різницю спостерігали в показниках первинного результату: частота післяопераційних нориць, які виникли у 19,8% пацієнтів групи панкреатикоеюностомії та у 8,0% пацієнтів групи панкреатикогастростомії (ВШ 2,86; 95% ДІ 1,38–6,17; P=0,002). Проте в групі панкреатикогастростомії спостерігалось збільшення частоти післяопераційних

ускладнень ступеня ≥ 3 за Clavien-Dindo (24% проти 21%). У мета-аналізі 4 РКД (676 пацієнтів) був зроблений висновок, що панкреатогастростомія пов'язана з меншим ризиком утворення нориць, ніж панкреатикоєюностомія (ВР 0,41; 95% ДІ 0,21–0,62) [474], оптимальний підхід до анастомозу залишається поки не визначений [475].

Хірурги також розглянули різні інші варіанти панкреатикоєюнального анастомозу: кінець в кінець, кінець у бік, протока у слизову оболонку та інвагінаційні методи виявились безпечними та ефективними [476,477]. Результати проспективного дослідження показують, що утворення нориць ПЗ можна майже повністю уникнути за допомогою техніки, яка поєднує накладання/формування швів під збільшенням з ретельною увагою до кровопостачання [478]. Стенти, які використовувались в 1930-х і 1940-х рр., використовуються і сьогодні, але дані свідчать про те, що вони не знижують частоту неспроможностей [479]. На додаток до технічних модифікацій, октреотид вивчали на предмет його здатності зменшувати ризик розвитку неспроможності панкреатоеюноанастомозу. Однак октреотид не знизив частоту утворення нориць, коли його оцінювали в 2 проспективних рандомізованих, подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях (University of Texas MD Anderson Cancer Center та Johns Hopkins School of Medicine) [480,481]. Пасиреотид, навпаки, значно знизив частоту фістули, витоку або абсцесу ≥ 3 ступеня в одноцентровому подвійному сліпому РКД 300 пацієнтів (9% у групі пасиреотиду проти 21% у групі плацебо). ОР, 0,44; 95% ДІ, 0,24–0,78). використання фібринового клейового герметика не зменшує частоту виникнення фістул підшлункової залози [483].

Розширена лімфаденектомія

Дослідили роль лімфатичної дисекції як компонента панкреатодуоденектомії. У 1970-х і 1980-х роках дослідження патології та аутопсії продемонстрували високу частоту метастазування вузлів (іноді до 80%), що призвело до того, що деяким групам запропонували більш агресивну лімфаденектомію в спробі локально контролювати захворювання [484,485]. Стандартна лімфаденектомія при ПДР передбачає видалення лімфатичних вузлів (ЛВ) біля дванадцятипалої кишки (ДПК) та ПЗ, а також з правого боку печінково-дванадцятипалої зв'язки, правого боку ВБА та передніх і задніх панкреатодуоденальних ЛВ [486]. Розширена лімфаденектомія передбачає видалення не тільки вузлів за стандартною процедурою, а й м'яких тканин заочеревинного простору від воріт правої нирки до лівого бічного краю аорти з правого боку, а також від ВВ до відходження нижньої брижової артерії зліва [487].

Декілька проспективних рандомізованих досліджень вивчали роль лімфаденектомії у пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію. Італійська група багатоцентрової лімфаденектомії повідомила про серію з 81 пацієнта, випадковим чином розподілених на панкреатодуоденектомію з розширеною резекцією лімфатичних вузлів або без неї. Хоча статистична потужність була

низькою, це дослідження не підтвердило концепцію того, що розширена лімфаденектомія є хорошим прогностичним фактором [488]. Більше рандомізоване проспективне дослідження проводилося в лікарні Джонса Хопкінса з 1996 по 2001 рік для оцінки ролі розширених лімфатичних вузлів. У групі пацієнтів, які отримали регіонарну лімфаденектомію на додаток до панкреатодуоденектомії, тривалість операції тривала довше, але ЗВ не відрізнялася між 2 групами через 1, 3 і 5 років [489-491]. Рандомізоване багатоцентрове дослідження в Японії прийшло до подібних висновків [492]. Численні систематичні огляди літератури та мета-аналіз РКД, у яких порівнювали ПДР зі стандартною та розширеною лімфодисекцією (ЛД), підтверджують висновок, що розширена процедура не впливає на виживаність [493-495]. Крім того, у пацієнтів, які перенесли розширену ЛД, частота післяопераційної діареї перевищує частоту у пацієнтів, які перенесли стандартну резекцію [496].

Таким чином, на сьогоднішній день інформація не демонструє жодних переваг щодо виживання регіонарної лімфаденектомії на додаток до стандартної панкреатодуоденектомії [497]. На даний момент дані свідчать про те, що метастази в лімфовузлах є маркером системного захворювання і що їх видалення навряд чи вплине на ЗВ. Єдиним винятком призначення резекції R0 є клінічно позитивна аденопатія за межами стандартного поля дисекції. У цілому, за межами клінічного дослідження, регіонарне висічення ЛВ не слід вважати стандартним компонентом операції Whipple, хоча можна розглянути можливість про взяття зразків з аортокавального вузла і вузла ЗПА, оскільки пацієнти з позитивними вузлами в цих позиціях мають гірший прогноз [498, 499].

Вплив клінічного досвіду

Передопераційний біліарний дренаж

Основними цілями передопераційного жовчовивідного дренажу є полегшення симптомів свербіжу та холангіту та потенційне зменшення хворобливості хірургічного втручання шляхом покращення функції печінки перед операцією. Незважаючи на суперечливість, кілька досліджень показали, що панкреатодуоденектомія пов'язана з вищою періопераційною смертністю, якщо вона виконується на тлі гіпербілірубінемії [500-502]. Стентування жовчовивідної системи може покращити симптоми та функцію печінки, але не ясно, чи можуть ці зміни знизити рівень смертності від процедури Уіппла. Декілька проспективних і ретроспективних досліджень не змогли продемонструвати зниження смертності у пацієнтів з передопераційним дренажем жовчних шляхів [503-509]. Ретроспективний аналіз проспективної бази даних 593 пацієнтів, які отримували панкреатодуоденектомію в онкологічному центрі MD Anderson, виявив, що саморозширювані металеві стенти не впливають на післяопераційний період, наслідки, 30-денна смертність, тривалість перебування, негерметичності анастомозу, стану краю або визначення неоперабельності під час резекції, хоча в цій групі спостерігалось більше ранових інфекцій і триваліші операції [510]. На відміну від цього, багатоцентрове рандомізоване дослідження порівнювало передопераційне

дренування жовчних шляхів із лише хірургічним втручанням у 202 пацієнтів із раком головки підшлункової залози, що характеризується механічною жовтяницею, показало майже 2-кратне збільшення частоти серйозних ускладнень у стентована група (74% проти 39%; ВР у групі лише хірургічного втручання 0,54; 95% ДІ 0,41–0,71; $P < 0,001$). Однак суттєвих відмінностей у ускладненнях, пов'язаних з хірургічним втручанням, тривалості перебування в лікарні або смертності не спостерігалось [157].

Виходячи з цих повідомлень, більшість груп, які виконують резекцію без неоад'ювантного лікування, виступають за селективне використання декомпресії лише у пацієнтів із симптомами, септиком, коагулопатією, нирковою недостатністю або у яких хірургічна резекція значно відстрочена. Панель включає в цю групу пацієнтів з жовтяницею та потенційно резектабельним захворюванням, якщо присутні симптоми холангіту чи лихоманки, або якщо у них спостерігається значний свербіж і очікувана затримка операції більше ніж на 1 тиждень. Пацієнтам із жовтяницею, які проходять неоад'ювантну індукційну терапію перед резекцією підшлункової залози, необхідна декомпресія жовчовивідних шляхів перед початком терапії та, як видається, добре переноситься з мінімальним підвищенням періопераційної захворюваності. University of Texas MD Anderson Cancer Center повідомив про свій досвід роботи з більш ніж 300 пацієнтами, 57% з яких мали передопераційний жовчний дренаж у рамках програми неоад'ювантної хіміопроменевої терапії [511]. Було виявлено, що ранові ускладнення значно збільшилися в дренажній групі; однак жодних інших зв'язків із сепсисом, фістулами чи смертю не виявлено. Таким чином, перед призначенням неоад'ювантної терапії пацієнтам з жовтяницею необхідне встановлення стента [512-515].

Комісія зазначає, що стенти – це технологія, що розвивається. Вибір стентів включає пластикові та металеві, що саморозширюються (повністю покриті, частково закриті або непокриті) (також див. обговорення стентів у розділі «Паліативне та підтримуюче лікування» нижче). Незважаючи на те, що будь-який стент може закупорюватися, кілька груп повідомили про кращу прохідність металевих стентів [513-515]. Покриті металеві стенти можуть забезпечити більшу прохідність, оскільки кришка запобігає вrostанню пухлини,516 але повідомлені відмінності між закритими та непокритими стентами не є драматичними [516,517]. Крім того, міграція є більшою проблемою для закритих стентів [517] Ця проблема призвела до впровадження частково покритих стентів [518], хоча ці стенти все ще можуть мігрувати у значній кількості пацієнтів [519, 520]. Більшість металевих стентів, які використовуються сьогодні, є саморозширювальними. Завдяки невеликому початковому діаметру їх легко встановлювати, а для їх розміщення рідко потрібна дилатація [518]. Декілька членів комісії повідомили, що їхні заклади використовують пластикові стенти у пацієнтів із короткою очікуваною тривалістю життя (<3 місяців) [518]. Наразі проводиться набір пацієнтів для порівняння для клінічного випробування. металеві та пластикові стенти для передопераційної декомпресії жовчовивідних

пшляхів у пацієнтів із раком підшлункової залози (ClinicalTrials.gov NCT01191814). За відсутності даних рівня 1 експертна група дійшла висновку, що кращими є короткі саморозширювальні металеві стенти (SEMS), оскільки їх легко встановити без дилатації, вони навряд чи перешкоджатимуть наступній резекції та мають значно довший термін прохідності. швидше, ніж пластикові стенти. Комісія рекомендує встановити пластиковий стент або повністю закритий саморозширюваний металевий стент, якщо діагноз тканини не підтверджено, оскільки повністю покриті металеві стенти можна видалити ендоскопічно.

Вплив клінічного обсягу

Кілька досліджень вивчали вплив кількості операцій на результати пацієнтів. Основна передумова полягала в тому, що зниження захворюваності та смертності, яке спостерігалось у 1980-х і 1990-х роках, було прямим результатом великого досвіду однієї установи. Крім того, занепокоєння полягало в тому, що якби хірурги проводили панкреатодуоденектомію рідше, могли б збільшити захворюваність і смертність пацієнтів. Група з Memorial Sloan Kettering Cancer Center дослідила це питання в 1995 році та виявила, що в когорті з майже 2 000 пацієнтів центри з великою кількістю операцій в штаті Нью-Йорк мали значно нижчу смертність, ніж центри з малою кількістю операцій (4% проти 12,3%) [521]. Великий обсяг визначався як понад 50 випадків на рік, і цей зв'язок корелював у регресійному аналізі. Слід зазначити, що 75% випадків у штаті Нью-Йорк проводилися в центрах з малим об'ємом операцій. В результаті досліджень оцінювали результати панкреатодуоденектомії в лікарнях США [522-526] повідомили про зниження смертності, тривалості перебування в лікарні та загальних витрат у центрах з більшою кількістю операцій (або з хірургами, які часто виконують резекцію) порівняно центрами у яких мала кількість операцій. Цікаво, що подібні результати спостерігалися у звітах з Канади та Нідерландів [527-529].

Визначення високого та низького обсягу кількості операцій в усіх цих дослідженнях відрізнялися. Проте була помітна разюча різниця, коли рівень смертності від панкреатодуоденектомії в лікарнях з дуже малою кількістю операцій (0–1 процедура/рік) і малою кількістю операцій (1–2 процедури/рік) порівнювався з показниками в лікарнях з більшою кількістю операцій (>5 процедур/рік) [530]. Показники внутрішньолікарняної смертності в цих лікарнях із дуже малою і малою кількістю операцій були значно вищими, ніж у лікарнях із великою кількістю операцій (16% і 12% відповідно проти 4%; $P < 0,001$). Важливість кількості операцій у лікарні для підвищення виживаності після оперативного лікування з приводу раку підшлункової залози стає ще більш помітною, якщо панкреатодуоденектомію порівнювати з іншими серйозними операціями. У ретроспективному аналізі даних із національної бази даних звернень Medicare та загальнонаціональної вибірки стаціонарних пацієнтів лікарні, які виконують від 6 до 16 і більше 16 процедур на рік, були класифіковані як центри «високої» та «дуже великої» кількості операцій [531]. У цьому дослідженні лише в 6,3% лікарень виконано 6 і більше резекцій підшлункової

залози. Найбільша різниця в операційній смертності між центрами з дуже малою кількістю операцій (16,3%) і великою кількістю операцій (3,8%) спостерігалася при панкреатодуоденектомії порівняно з великими операціями в будь-якій іншій ділянці, що ще більше підсилює величину ефекту високого об'єму. Центри з великою кількістю операцій можуть мати специфічний вплив на результати раку підшлункової залози.

Крім того, дослідження за участю 301 033 пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози, включених до NCDB, яке оцінювало схеми лікування в 1 667 лікарнях протягом 19-річного періоду, показало, що пацієнти частіше отримували мультимодальну терапію в академічних установах, які вважаються лікарнями з великою кількістю операцій [532]. Крім того, систематичний огляд показав, що статус маржі корелює з обсягом операцій в лікарні, причому негативно показники маржі коливаються від 55% у центрах з низьким обсягом до 76% для центрів з дуже великим обсягом операцій ($P = 0,008$) [533]. Цей огляд також виявив, що показники 5-річної виживаності були вищими в центрах з велик. кількістю операцій. Навпаки, повторна госпіталізація після панкреатодуоденектомії більше залежить від характеристик пацієнта, ніж від обсягу кількості операцій у лікарні чи хірурга [534].

Група експертів NCCN рекомендує проводити резекцію в установах, де щорічно проводять велику кількість (не менше 15–20) резекцій ПЗ.

Патоморфологічне дослідження

Прогрес у лікуванні аденокарциноми підшлункової залози обтяжується відсутністю одного стандарту серед лікарів у визначених областях, які проводять патологічний аналіз та звітність [535]. При стандартному підході у цій галузі, збільшаються шанси на більш повний і послідовний звіт про патологію у одній і тій же установі та між установами по всьому світу. Для забезпечення зв'язку між різними лікарями необхідний послідовний підхід до оцінки пацієнта, хірургічної техніки та патологічної оцінки резецованого зразка підшлункової залози від загального огляду до патологічного звіту. Це також забезпечить чітке та конкретне розуміння злоякісності окремого пацієнта, включно з критичним граничним статусом, що потім дозволить точніше порівняти існуючі та нові схеми лікування цього захворювання.

Орієнтація зразків, гістологічні зрізи і супутнє звітування

Основною метою патологічного аналізу зразка підшлункової залози є визначення патологічної стадії пухлини шляхом оцінки типу, розміру та ступеня раку. Синоптичні звіти (протоколи) патології корисні для звітування про результати досліджень хірургічних зразків; ці звіти допомагають патологам у наданні клінічно корисної та відповідної інформації. У 2004 році Комісія з онкології (CoC) Американського коледжу хірургів зобов'язала використовувати певні елементи контрольного списку протоколів як частину своїх стандартів програми боротьби з раком для затверджених програм боротьби з раком. Синоптичні звіти про патологію від Колегії американських патологів (CAP) відповідають вимогам CoC, а останні редакції протоколу CAP Pancreatic

(Exocrine) були опубліковані в серпні 2016 року [536]. Наразі група експертів NCCN з РПЗ підтримує використання синоптичних звітів Коледжу американських патологів (CAP). Пропозиція, включена в рекомендації (див. Патологічний аналіз: орієнтація зразка, гістологічні розрізи та звітність в алгоритмі), є скороченим мінімальним аналізом зразків раку підшлункової залози з рекомендацій CAP. На додаток до стандартного визначення стадії TNM, включені інші змінні, усі з яких мають прогностичне значення в розвитку цього захворювання [537,538].

Кількість лімфатичних вузлів і співвідношення лімфатичних вузлів

Кількість позитивних лімфатичних вузлів і співвідношення лімфатичних вузлів пов'язані з OS у пацієнтів з раком підшлункової залози.[539] Рекомендації CAP включають підрахунок кількості відновлених лімфатичних вузлів і кількості уражених вузлів.[540] Ретроспективний аналіз бази даних виявив, що пацієнти з N0 захворювання має кращий прогноз із збільшенням кількості обстежених лімфатичних вузлів.[541-543] Ці результати свідчать про те, що значна частина пацієнтів з N0 хвороба може бути заниженою. Грунтуючись на цих даних, групи рекомендували мінімальну кількість обстежених лімфатичних вузлів становити від 11 до 17, щоб забезпечити оптимальне визначення стадії та служити індикатором якості.[541,543,544] Комісія вважає, що необхідно докласти всіх зусиль, щоб ідентифікувати всі регіонарні лімфатичні вузли в межах зразок підшлункової залози. Для пацієнтів із захворюванням N1 співвідношення лімфатичних вузлів (досліджених позитивних вузлів/вузлів), здається, пов'язане з прогнозом.[541-548] Наприклад, в одному аналізі пацієнти з менш ніж 15% досліджених позитивних вузлів мали 5-річну виживаність. 21,7%, у той час як ті, у кого більше ніж 15% позитивних вузлів, мали 5-річну виживаність 5,2% ($P = .0017$).[546]

Зразок Whipple

Орієнтація та маркування зразків передбачає участь як хірурга, так і патолога, оскільки це дозволяє точну оцінку розміру та поширення пухлини. Між хірургом і патологом має бути встановлене пряме спілкування для належної орієнтації та ідентифікації країв, у іншому випадку хірург має визначити важливі краї за допомогою чітко зрозумілого задокументованого методу (тобто вказаного в заявці на патологічне дослідження), наприклад, слід маркувати дистальний і проксимальний краї ВБВ та ВБА, а також край загальної жовчної протоки (ЗЖП).

Однією з перешкод для порівняння даних між установами є мінливість у назвах різних марж. Визначення полів і уніфікованість номенклатури мають вирішальне значення для точної звітності. Визначення, рекомендовані групою, включено до розділу *Патологічний аналіз: орієнтація зразка, гістологічні зрізи та розділ алгоритму*. Визначені межі включають край SMA (заочеревинний/невротичний), задній край, край борозни ВВ, проксимальний і дистальний край ВВ, край шийки підшлункової залози (перетин) і край жовчної протоки (див. малюнок 2).

Інші краї, проаналізовані у зразках Whipple, включають проксимальний і дистальний кишкові краї (зрізи анфас) і передню поверхню (найближчий представник). Передня поверхня не є справжнім краєм, але ідентифікація та звіт про цю поверхню при позитивному результаті може вказувати на ризик місцевого рецидиву, тому про це слід повідомляти в усіх випадках [535,549-551]. У сукупності ці поверхні тканини підшлункової залози становлять окружний край трансекції. Позначення різних полів чорнилом різного кольору дозволить розпізнати їх під мікроскопом.

Підхід до виконання гістологічного зрізу зразка під час Whipple операції визначається унікальними характеристиками пухлини, а також залежить від методик, встановлених у межах установи. Немає єдиного правильного способу дисекції зразка під час ПДР за Whipple. Варіанти включають аксіальне, дво- чи багатоклапанне нарізання та перпендикулярне нарізання (малюнок 3).

Деякі фахівці в цій галузі розрізають ПЗ навпіл уздовж зондів, розміщених у жовчній та вірсунговій протоках, а потім послідовно нарізають кожну половину ПЗ. Аксіальне нарізання забезпечує загальну оцінку епіцентру пухлини відносно ампули, ЗЖП, ДПК та ПЗ, а також усіх циркулярних країв тканини ПЗ (малюнок 4).

Визначення країв і однорідність номенклатури мають вирішальне значення для точного звітування. Наразі невідомо, що становить адекватний запас у зразках резекції карциноми підшлункової залози. Стандартизоване визначення цього дозволило б краще розподілити пацієнтів на ад'ювантні режими після хірургічної екстирпації. Наприклад, якщо кліренс менше 1 мм пов'язаний з неприйнятно високою частотою місцевих рецидивів, тоді слід серйозно розглянути питання про післяопераційну РТ, якщо її не було проведено перед операцією. Комісія наполегливо рекомендує звітувати про кліренс пухлини в мм для всіх країв (як зазначено в розділі алгоритму «Патоморфологічний аналіз: орієнтація зразка, гістологічні зрізи та звітність»), щоб забезпечити перспективне накопичення цих важливих даних для майбутнього аналізу.

У ретроспективному огляді порівнювали результати 169 пацієнтів із резекцією R0 вузьких країв (в межах 1 мм) із 170 пацієнтами з ширшими краями (>1 мм) і виявили покращення ЗВ із ширшими краями (35 місяців проти 16 місяців; $P < 0,001$) [552]. Насправді, пацієнти з резекцією R0 з вузьким краєм мали середній час виживання, подібний до популяції R1 (16 місяців проти 14 місяців; $P = 0,6$). Відповідно до цих результатів інший ретроспективний огляд 285 пацієнтів виявив, що пацієнти з резекцією R1, визначеною як пухлина ≤ 1 мм від краю, мали значно гіршу місцеву безрецидивну виживаність, ніж пацієнти з резекцією R0 (HR, 4,27; 95% ДІ, 2.07–8.81) [553,554]. Нарешті, нещодавнє дослідження, у якому використовувався стандартизований патологічний протокол, який використовуючи багатоколірне введення та ретельну оцінку відстані між кількома полями, виявили, що пацієнти з резекцією R1 (пухлина 0 мм) мали медіану виживаності 17,7 місяців, тоді як пацієнти з резекцією R0 мали середню виживаність 32,9 місяців ($P = 0,10$) [555]. Разом ці результати свідчать про те, що відповідне визначення негативного поля може бути більшим за 1 мм.

Прикріплені органи, резецовані разом із зразком en bloc, потребують послідовного розтину, щоб оцінити не лише пряме розширення, але й метастатичні відкладення.

Дистальна панкреатектомія

При лівосторонній резекції оцінюють перипанкреатичні краї м'яких тканин і перешийок ПЗ (малюнок 5). Крім того, слід задокументувати ураження судин селезінки і визначити інвазію селезінки, оскільки безпосередня інвазія пухлини є патологічною стадією рТЗ. Рекомендується аналіз замороженого зрізу шийки підшлункової залози. Визначення проксимального (перерізного) краю підшлункової залози, передньої (головної) перипанкреатичної (периферичної) поверхні та заднього (каудального) перипанкреатичного (периферичного) краю включені в рекомендації (див. Патологічний аналіз: орієнтація зразка, гістологічні зрізи та звітність в алгоритмі).

Крім того, краї селезінкової вени та артерії можна тонко нарізати і відправити на гістологічне дослідження.

Періопераційна терапія

Навіть при резекції R0 частота рецидивів при цьому захворюванні дуже висока. Тому всім пацієнтам з резецованою аденокарциномою підшлункової залози потрібна додаткова терапія.

Післяопераційна (ад'ювантна) терапія

Згідно з висновками низки досліджень після резекції ад'ювантна терапія покращує результати в порівнянні зі спостереженням (див. *Системна терапія з приводу місцевопоширеного або метастатичного захворювання та Методи ПТ і ХПТ*). Хоча результати RTOG 9704 неможливо прямо порівняти з результатами досліджень CONKO-001, ESPAC-1 або ESPAC-3 через відмінності в дизайні, терміні візуалізації та характеристиках пацієнтів (наприклад, пацієнти, включені до дослідження CONKO-001, імовірно мали негативні лімфовузли і позитивні краї резекції, ніж у дослідженні RTOG 9704, а дослідження CONKO-001 не включало пацієнтів з високим післяопераційним рівнем СА 19-9 або СЕА) [231], слід зазначити, що медіана ЗВ у пацієнтів групи гемцитабіну у дослідженні CONKO-001 (22,8 місяців), пацієнтів групи гемцитабіну у дослідженні RTOG 9704 (20,5 місяців), пацієнтів групи схеми болусний ФУ/лейковорин у дослідженні ESPAC-1 (20,1 місяців), а також пацієнтів групи гемцитабіну та схеми ФУ/лейковорин у дослідженні ESPAC-3 (23,6 та 23,0 місяців) була значно схожою. У РКД фази III ESPAC-4 (N=730), у якому комбінацію гемцитабіну та капецитабіну порівнювали з монотерапією гемцитабіном для ад'ювантного лікування, в учасників, які були рандомізовані для отримання комбінованої схеми, медіана виживаності (28,0 місяців) була вищою порівняно з тією у пацієнтів, які були рандомізовані для отримання монотерапії гемцитабіном (25,5 місяців) (ВР 0,82; 95% ДІ 0,68–0,98; P=0,032) [425]. У РКД фази III CONKO-005, комбінацію гемцитабіну з ерлотинібом порівнювали з монотерапією гемцитабіном для ад'ювантного лікування [556]. Ця комбінована схема не

зумовила суттєве збільшення ЗВ або ВБР порівняно з монотерапією гемцитабіном. У проспективному дослідженні фази II за участю 22 пацієнтів з видаленим РПЗ було відзначено доцільність призначення схеми гемцитабін/цисплатин, при цьому медіана ЗВ становить 35,5 місяців а медіана виживаності без рецидиву – 16,7 місяців [557].

Виходячи з вищенаведених даних, на даний момент не встановлено чіткого стандарту ад'ювантного лікування РПЗ. Гемцитабін (категорія 1), комбінація ФУ/лейковорин (категорія 1), гемцитабін/капецитабін (категорія 1) або безперервна інфузія ФУ у вигляді монокіміотерапії вказані в настановах як варіанти ад'ювантного лікування. Монотерапія капецитабіном також є варіантом ад'ювантного лікування (категорія 2В). Група експертів вважає, що капецитабін є розумною альтернативою комбінації ФУ/лейковорин лише в цьому випадку як останній вибір для пацієнтів, для яких інші варіанти є невідповідними чи неприйнятними. Гемцитабін, комбінація ФУ/лейковорин або безперервна інфузія ФУ перед хіміопроменевою терапією на основі гемцитабіну або фторпіримідину також рекомендується як ад'ювантне лікування з подальшою ХТ у якості варіанту. На сьогоднішній день жодне дослідження не надало доказів користі хіміопроменевої терапії до та після ад'ювантної хіміотерапії.

Незалежно від лікування, яке розглядається, важливо оцінити стан пацієнта з точки зору ступеня поширення захворювання до початку терапії, оскільки у деяких пацієнтів спостерігається ранній рецидив протягом перших кількох тижнів після операції. До того ж, у випадку, коли після системної ХТ планується ХПТ, група експертів рекомендує повторне стадіювання за допомогою візуалізації.

Недавній ретроспективний аналіз даних пацієнтів у дослідженні ESPAC-3 показав, що завершення повного курсу ХТ було незалежним прогностичним фактором виживаності на відміну від часу до початку лікування після хірургічного втручання [558]. Ці результати свідчать про те, що відтермінування ХТ до належного відновлення стану пацієнтів може покращити результати. Тому група експертів рекомендує розпочинати ад'ювантне лікування протягом 12 тижнів після належного відновлення стану після хірургічного втручання.

S-1 — пероральний хіміотерапевтичний препарат, який використовується в Азії. Результати фази III РКД JASPAC-01 (N = 385), у якому S-1 порівнювали з гемцитабіном в ад'ювантній терапії, показали, що медіана ЗВ була вищою для S-1 (46,5 місяців; 95% ДІ, 37,8– 63,7) порівняно з гемцитабіном (25,5 місяців; 95% ДІ, 22,5–29,6) [559]. Три- і 5-річна виживаність становила 59,7% і 44,1% відповідно для S-1 і 38,8% і 24,4% відповідно для гемцитабіну. S-1 загалом переносився добре, і лікування пацієнтів, рандомізованих для отримання гемцитабіну, було більш вірогідним для припинення порівняно з лікуванням пацієнтів, рандомізованих для отримання S-1 (P = 0,005). Побічні ефекти 3 або 4 ступеня, про які частіше повідомляли у пацієнтів, які отримували гемцитабін, включають лейкопенію, нейтропенію, аспартатамінотрансферазу та аланінамінотрансферазу, тоді як стоматит і діарея частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували S-1.

Нещодавно були представлені результати дослідження фази III PRODIGE 24/CCTG PA.6 (n=493), у якому порівнювали ад'ювантну хіміотерапію гемцитабіном та схемою mFOLFIRINOX для лікування видаленої АПЗ у пацієнтів з хорошим функціональним статусом [560]. Медіана спостереження становила 30,5 місяців (95% ДІ 29,5–33,7). У групі mFOLFIRINOX медіана ВБР була вищою (21,6 місяців; 95% ДІ 17,5–26,7), ніж у групі гемцитабіну (12,8 місяців; 95% ДІ 11,7–15,2). У групі mFOLFIRINOX медіани ЗВ (54,4 проти 35,0 місяців відповідно) та виживаності без метастазів (30,4 місяців проти 17,7 місяців відповідно) також були вищими, ніж у групі гемцитабіну.

Триваючі клінічні дослідження ад'ювантного лікування включали дослідження RTOG 0848 (ClinicalTrials.gov NCT01013649), у якому оцінюють гемцитабін з подальшою ХПТ чи без неї, та дослідження фази II, у якому порівнюють схему FOLFIRINOX з паклітакселом, у формі часток стабілізованих альбуміном (ClinicalTrials.gov NCT02243007).

Дефіцит лейковорину

В даний час в США спостерігається дефіцит лейковорину. Немає конкретних даних для керівництва за цих обставин, і всі запропоновані стратегії є емпіричними. Група експертів рекомендує кілька можливих варіантів, які допоможуть полегшити проблеми, пов'язані з цією нестачею. Одним з них є використання леволейковорину, який широко використовується в Європі. Доза 200 мг/м² леволейковорину еквівалентна 400 мг/м² стандартного лейковорину. Інший варіант полягає в тому, щоб лікарі або установи використовували нижчі дози лейковорину для всіх пацієнтів, оскільки експертна група вважає, що нижчі дози, ймовірно, будуть такими ж ефективними, як і вищі дози, на основі кількох досліджень. Дослідження QUASAR показало, що лейковорин у дозі 175 мг забезпечує виживаність і 3-річну частоту рецидивів, як і 25 мг лейковорину при введенні з боліосним ФУ пацієнтам як ад'ювантну терапію після резекції R0 колоректального раку. [561] Інше дослідження не показало різниці у частоті відповіді або виживаності пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які отримували боліосне введення ФУ з високою дозою (500 мг/м²) або низькі дози (20 мг/м²) лейковорину [562]. Крім того, Mayo Clinic та North Central Cancer Treatment Group визначили, що не було терапевтичної різниці між використанням високих (200 мг/м²) або низька (20 мг/м²) доза лейковорину з боліосним ФУ при лікуванні прогресуючого колоректального раку, хоча дози ФУ були різними в 2 руки. [563] Нарешті, якщо жоден із наведених вище варіантів недоступний, доцільним буде лікування без лейковорину. Для пацієнтів, які переносять це без токсичності II або вищого ступеня, можна розглянути помірне збільшення дози ФУ (у діапазоні 10%).

Схеми та спосіб введення післяопераційної (ад'ювантної) хімієтерапії:

Оптимальні режими	Інші рекомендовані режими
mFOLFIRINOX (тільки ECOG 0-1): оксалиплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; іринотекан 150 мг/м² внутрішньовенно 90 хв.; кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хв.; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 46 годин через інфузійну порт-систему, Повтор курсу кожні 2 тижні. [1] (категорія 1) GEMCAP (Гемцитабін/Капецитабін): гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенно крапельно 30 хв. у 1-й, 8-й та 15-й дні; + капецитабін 1660/м² на добу внутрішньо щодня з 1-го по 21-й день кожні 4 тижні [2] (категорія 1)	Гемцитабін: Гемцитабін 1000 мг/м² внутрішньовенна інфузія протягом 30 хвилин в 1, 8, 15 дні кожні 28 днів [2, 3] (категорія 1) ФУ/кальція фолінат: кальцію фолінат 20 мг/м² внутрішньовенно струминно з наступною внутрішньовенною болусною ін'єкцією ФУ 425 мг/м² з першого по п'ятий дні. Повтор курсу кожні чотири тижні [4] (категорія 1); або кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно 120 хвилин; ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно струминно; ФУ 2400 мг/м² внутрішньовенно через інфузійну помпу за 46 годин; [3] Капецитабін: Капецитабін 1000 мг/м²/добу внутрішньо двічі на день з першого по 14-й день. Повтор курсу кожні три тижні. [5] (категорія 2В)

Список літератури:

1. Conroy, T., et al. (2018). FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379(25), 2395–2406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>
2. Neoptolemos, J. P., et al. (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 389(10073), 1011–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6)
3. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., et al. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. *JAMA*, 304(10), 1073–1081. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1275>
4. Cheeseman, S. L., Joel, S. P., Chester, J. D., et al. (2002). A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 87(4), 393–399. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600467>
5. Abrams, M. J., Huber, K. E., Kniesly, J. P. S., Chang, B. W., Russo, S. M., & Saif, M. W. (2015). Capecitabine as a radiosensitizer in adjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer: A retrospective study. *Anticancer Research*, 35(12), 6901–6907.

Передопераційна (неoad'ювантна) терапія

Стандартним підходом до терапії пацієнтів з резектабельним захворюванням є післяопераційне лікування з МВ в діапазоні від 20,1 до 23,6 місяців за найбільш оптимальних умов клінічного дослідження [231,341,344,424]. Проте стає все більш очевидним, що пацієнти з гранично-резектабельним захворюванням та вищим ризиком резекції R1 потенційно потребують іншого лікувального підходу. Сучасні підходи до періопераційного лікування зосереджені на неoad'ювантній терапії пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням з метою збільшення ЗВ [411,414]. Неoad'ювантна терапія також іноді використовується у пацієнтів з резектабельним захворюванням, особливо у пацієнтів з високим ризиком. Передбачувані переваги неoad'ювантної терапії включають збільшення ймовірності того, що більша частка пацієнтів з резектабельним захворюванням буде отримувати хіміотерапію та/або променеву терапію, можливість зменшити розмір пухлини, щоб збільшити ймовірність резекції без країв (тобто переведення в резектабельний статус), можливість відбору для хірургічного втручання пацієнтів з більш стабільним захворюванням або захворюванням, яке краще реагує на терапію, а також лікування мікрометастазів на більш ранній стадії [413,415,435,564]. Крім того, хірургічне втручання після неoad'ювантного лікування здається безпечним [565,566].

Транскутанна біопсія під контролем ЕУД є оптимальним методом гістологічного підтвердження захворювання, і таке підтвердження необхідно отримати перед призначенням неoad'ювантної терапії. Повторну біопсію слід виконувати у випадках, коли результати початкової біопсії не підтверджують наявності раку. Крім того, перед неoad'ювантною терапією можна розглянути можливість лапароскопічного стадіювання, яке виконується для оцінки можливої наявності метастатичного захворювання. Крім того, пацієнтам, для яких планується неoad'ювантна терапія, слід провести обстеження щодо розвитку жовтяниці, при цьому рекомендується постановка біліарного стенту (бажано короткого, SEMS, що обговорюється вище у розділі *Передопераційне дренування жовчних шляхів*) перед початком неoad'ювантної терапії у пацієнтів з жовтяницею або після неoad'ювантної терапії за клінічними показаннями [513-515].

За даними ретроспективного аналізу пацієнтів з однієї установи-члена NCCN, неoad'ювантна ХПТ пов'язана з кращим місцевим контролем порівняно з неoad'ювантною хіміотерапією, хоча не було виявлено істотних відмінностей у виживаності [567]. Практика щодо ХТ та ХПТ різниться. Прийнятні схеми включають схеми FOLFIRINOX, гемцитабін/паклітаксел, стабілізований альбуміном та гемцитабін/цисплатин (для пацієнтів з відомими мутаціями *BRCA1/2*).

ХПТ після ХТ іноді включають у схему неoad'ювантного лікування. Зареєстровані дози для неoad'ювантної ХПТ, становлять 36 Гр у 2,4 Гр/фракція або від 45 до 54 Гр у 1,8–2,0 Гр/фракція [415,568]. Необхідно перевірити роль ХПТ з використанням більш активних схем ХТ.

Після неоад'ювантної терапії слід повторити протокол КТ підшлункової залози або МРТ черевної порожнини та КТ грудної клітки/таза, а також розглянути можливість лапароскопічного стадіювання, якщо його не було виконано раніше. Хірургічну резекцію слід проводити лише за умови високої ймовірності досягнення резекції R0. Хірургічна операція в ідеалі проводиться через 4–8 тижнів після терапії. Операцію можна проводити більше ніж через 8 тижнів після терапії, але фіброз, спричинений опроміненням, потенційно може ускладнити хірургічне втручання. Слід зазначити, що результати ретроспективних досліджень свідчать про те, що рентгенологічна відповідь не корелює з патоморфологічною відповіддю [569,570]. Тому, якщо після неоад'ювантного лікування не спостерігається видимого зменшення пухлини і не виявлено ознак позапанкреатичного прогресуючого захворювання, слід розглянути можливість операції.

Неоад'ювантна терапія при гранично-резектабельному захворюванні

Для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням слід розглянути можливість неоад'ювантної терапії з подальшим повторним стадіюванням та резекцією у пацієнтів без прогресування захворювання, що виключає хірургічне втручання. Використання неоад'ювантної терапії при гранично-резектабельному захворюванні є дуже дискусійною темою. Однак, хоча докази високого рівня, які б обґрунтовували її використання, відсутні, у більшості установ-членів NCCN наразі віддають перевагу початковому підходу, що включає неоад'ювантну терапію, на відміну від негайного хірургічного втручання, для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням. Якщо рекомендується неоад'ювантна терапія, за можливості бажано надавати таке лікування у центрі з великим досвідом або в умовах координації цієї терапії фахівцями такого центру. Починаючи з редакції цих настанов від 2016 року, первинна резекція більше не рекомендується для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням.

У кількох дослідженнях передопераційне лікування гранично-резектабельної аденокарциноми підшлункової залози було ефективним і добре переносилось [571-578]. У дослідженні фази I/II неоад'ювантної терапії при гранично-резектабельному захворюванні, у 4 з 26 пацієнтів (15%) була виконана резекція [575]. РКД фази II, у якому порівнювали 2 різні схеми для лікування гранично-резектабельного захворювання, було передчасно припинено через повільний набір учасників, але 5 з 21 пацієнта (24%) перенесли резекцію [574]. У багатоцентровому дослідженні фази II було встановлено, що повні дози гемцитабіну, оксаліплатину та опромінення, призначені перед операцією пацієнтам з резектабельним (n=23), гранично-резектабельним (n=39) або нерезектабельним захворюванням (n=6), виявлено доцільність такого підходу, при цьому частота резекції R0 становила 53% [497]. У цьому дослідженні 63% всіх пацієнтів, які підлягали оцінюванню, пройшли резекцію, при цьому 84% пацієнтів перенесли резекцію R0.

У 2 ретроспективних оглядах від 31% до 35% пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням, які завершили неоад'ювантну терапію, перенесли резекцію R0 [579,580]. Систематичний огляд та мета-аналіз 19

когортних досліджень показав, що пацієнти з нерезектабельним захворюванням (включно з гранично-резектабельним та нерезектабельним), які проходили неоад'ювантну ХПТ, мали подібні показники 1-річної виживаності, як і пацієнти, стан яких спочатку вважали резектабельним [581]. У цьому дослідженні 40% пацієнтів, які отримували лікування, врешті-решт були здатні перенести резекцію.

Слід зазначити, що в жодному РКД фази III не порівнювали неоад'ювантну терапію при гранично-резектабельному захворюванні з хірургічним втручанням без початкової терапії, а найкращі схеми для застосування в умовах неоад'ювантної терапії з приводу гранично-резектабельного захворювання невідомі. Наразі проводиться кілька клінічних досліджень фази II для визначення частоти резекції R0 після неоад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з гранично-резектабельним або нерезектабельним місцевопоширеним захворюванням (наприклад, ClinicalTrials.gov NCT00557492). Крім того, дослідження Alliance A021101 (NCT01821612) являє собою пілотне дослідження з однією групою, у якому оцінювали безпеку та ефективність схеми FOLFIRINOX перед призначенням ХПТ на основі капецитабіну та хірургічного втручання у цій популяції [436]. За попередніми результатами дослідження, включно з даними 22 пацієнтів з кількох центрів, медіана ЗВ становила 21,7 місяців, а 68% пацієнтів перенесли резекцію [577]. З 15 пацієнтів, які перенесли резекцію, всі, крім одного, мали негативні краї, а 2 досягли повної відповіді. Однак кількість небажаних явищ 3-го ступеня або вище була значною: 64% пацієнтів мали одне з цих явищ. Інші початкові результати в серії пацієнтів свідчать про те, що неоад'ювантні схеми, включно зі схемою FOLFIRINOX, є багатообіцяючим підходом для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням [582-584]. ХТ з подальшою СПТТ також може бути безпечною та здійсненою в умовах неоад'ювантної терапії і може покращити потенціал для резекції у пацієнтів з гранично-резектабельним або місцевопоширеним захворюванням [332,585]. Однак необхідне проведення подальших досліджень, перш ніж СПТТ буде рекомендовано як варіант лікування для пацієнтів з гранично-резектабельним захворюванням.

Неоад'ювантна терапія при резектабельному захворюванні

При аналізі за методом відбору подібного за схильністю з використанням даних 15 237 пацієнтів з видаленням РПЗ було виявлено, що у тих, хто отримував неоад'ювантну терапію, показник ЗВ був вищим, ніж у тих, хто переніс первинну резекцію (МВ 26 місяців проти 21 місяця відповідно; ВР 0,72; 95% ДІ 0,68–0,78; $P < 0,01$) [586]. У низці досліджень оцінювали використання неоад'ювантної ХПТ у пацієнтів з резектабельним захворюванням [513,414,587-595]. За даними ретроспективного аналізу колективного досвіду в University of Texas MD Anderson Cancer Center, використання передопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з резектабельним захворюванням є перспективним підходом [588]. Автори припускають, що передопераційна терапія дає перевагу з точки відбору, тому що приблизно у 25% пацієнтів, які пройшли повторне стадіювання після терапії, було виявлено прогресуюче захворювання, тому їм не призначили

хірургічну процедуру, яка не принесе їм користі [588]. За результатами цього аналізу 132 послідовних пацієнтів, комбінована передопераційна ХПТ та панкреатодуоденектомія забезпечили МВ 21 місяць, а 32% пацієнтів були живі і не мали ознак захворювання в середньому протягом періоду спостереження, медіана якого становила 14 місяців [588]. Група University of Texas MD Anderson Cancer Center продовжує відстоювати цей підхід як за його здатність відбирати пацієнтів для резекції, так і з точки зору економічної ефективності [596].

Також були описані інші потенційні переваги неоад'ювантного підходу у пацієнтів з операбельним захворюванням, включаючи стерилізацію поля перед резекцією, що потенційно зменшує поширення під час операції; збільшення частоти резекції R0, зменшення частоти панкреатичних нориць, запобігання затримки або скорочення ад'ювантної терапії після хірургічної операції, покращення надання ХТ та радіосенсибілізуючої оксигенації [566,597,598].

Хоча більшість досліджень, що вивчають досвід неоад'ювантного лікування пацієнтів з резектабельним РПЗ, мали ретроспективний дизайн, було опубліковано кілька невеликих досліджень фази II [566,597,599,600]. У РКД фази II, у якому оцінювали безпеку та ефективність схем ХТ на основі гемцитабіну як неоад'ювантного лікування для пацієнтів з резектабельним РПЗ, більшій кількості пацієнтів, які отримували гемцитабін з цисплатином, могла бути проведена резекція порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію гемцитабіном [593].

У проспективному дослідженні передопераційне опромінення з одночасним застосуванням гемцитабіну призначили 86 пацієнтам з резектабельним захворюванням, а через 4–6 тижнів після завершення неоад'ювантного лікування виконали повторне стадіювання [590]. Незважаючи на те, що всі пацієнти змогли завершити неоад'ювантну терапію, на момент повторного стадіювання лише 73 (85%) пацієнти були здатні перенести хірургічну операцію; більшості інших пацієнтів не було проведено панкреатодуоденектомію через наявність більш поширеного захворювання. Подібні результати були отримані у іншому дослідженні фази II, у якому вивчали передопераційне застосування схеми гемцитабін/цисплатин з наступною ХПТ на основі гемцитабіну [514]. У цьому дослідженні, в якому взяли участь 90 пацієнтів, 79 пацієнтів змогли завершити неоад'ювантну терапію, а 52 пацієнтам проведена операція. Знову ж таки, головною причиною, чому пацієнтам не було проведено хірургічне втручання, було виявлення більш поширеного захворювання під час повторного стадіювання після завершення неоад'ювантної терапії. Порівняння цих результатів у перехресних дослідженнях свідчить про те, що проведення передопераційної ХТ до початку ХПТ на основі гемцитабіну не покращує виживаність [564]. Ці результати обґрунтовують повторне стадіювання пацієнтів за допомогою візуалізації черевної порожнини (протокол КТ ПЗ), таза та грудної клітки і діагностичної лапароскопії перед лапаротомією після неоад'ювантної терапії.

Хоча дані свідчать про те, що передопераційна терапія може збільшити ймовірність резекції з негативними краями [601], необхідне проведення РКД, які

розглядають це питання. У недавньому РКД фази II, яке було достроково припинено через повільний набір учасників, порівнювали неоад'ювантну ХПТ за схемою гемцитабін/цисплатин з первинною хірургічною операцією, при цьому обидві групи отримували ад'ювантну ХТ [602]. Оскільки лише 66 пацієнтів підлягали аналізу, не було виявлено значних відмінностей у частоті резекції R0 (52% проти 48%), (y)pN0 (39% проти 30%) або ЗВ (25,0 місяців проти 18,9 місяців), хоча всі результати вказували на перевагу неоад'ювантного лікування, при цьому не було відзначено жодних проблем з безпекою. У дослідженні фази III NEORA, первинною кінцевою точкою якого є ЗВ, наразі триває набір пацієнтів з резектабельним РПЗ для порівняння неоад'ювантної ХПТ гемцитабіном із первинною хірургічною операцією у цій популяції (ClinicalTrials.gov NCT01900327) [603], а РКД фази II SWOG 1 505 призначене для порівняльного аналізу даних, отриманих для ФУ, іринотекану та оксаліплатину та гемцитабіну плюс паклітаксел, у формі часток стабілізованих альбуміном (ClinicalTrials.gov NCT02562716). Дослідження фази II, у якому первинною кінцевою точкою є резекція R0, також триває (ClinicalTrials.gov NCT01389440).

На даний момент група експертів не рекомендує неоад'ювантну терапію пацієнтам з чітко резектабельним захворюванням без високоризикових особливостей, за межами клінічних досліджень. Дуже обмежена кількість доказів, щоб рекомендувати конкретні схеми неоад'ювантного лікування поза дослідженням, а практика різниться щодо використання ХТ та ХПТ. Для окремих пацієнтів, стан яких є технічно резектабельним, але які мають погані прогностичні характеристики (такі як помітне підвищення рівня СА 19-9, великі первинні пухлини, великі регіонарні лімфатичні вузли, надмірна втрата маси тіла та сильний біль), можна розглянути можливість неоад'ювантної терапії після підтвердження шляхом біопсії, при цьому бажано надавати терапію у центрі з великим досвідом або в умовах координації цієї терапії фахівцями такого центру.

Ад'ювантне лікування після неоад'ювантної терапії

Для пацієнтів, які отримували неоад'ювантне лікування, немає даних, що обґрунтовують призначення додаткової терапії після хірургічного втручання. Консенсус групи експертів полягає в тому, що пацієнти, які отримували неоад'ювантну ХПТ або ХТ, можуть бути кандидатами на додаткову хіміотерапію після хірургічного втручання та багатопрофільного огляду. При призначенні хіміотерапії вибір схеми лікування може ґрунтуватись на відповіді на неоад'ювантну терапію та інших клінічних характеристиках, таких як функціональний статус та переносимість.

Ад'ювантну ХТ або додаткову ХПТ слід розглядати лише для пацієнтів, які належним чином відновились після операції і не мають ознак рецидиву або метастатичного захворювання; в ідеалі лікування слід розпочати протягом 12 тижнів. Рекомендується, щоб пацієнт пройшов обстеження після операції перед лікуванням, включно з КТ черевної порожнини (за протоколом КТ ПЗ) і КТ грудної клітки/таза з контрастом, а також вимірювання рівня СА 19-9, щоб оцінити наявність метастатичного захворювання до початку ад'ювантної ХПТ.

Крім того, група експертів рекомендує провести повторне обстеження пацієнта за допомогою візуалізації після системної ХТ, якщо вона буде передувати ХПТ.

Спостереження стану пацієнтів, які перенесли резекцію пухлини

Хоча дані про роль спостереження за пацієнтами, які перенесли резекцію АПЗ, дуже обмежені [604-606], рекомендації ґрунтуються на консенсусі, що раннє виявлення захворювання може забезпечити придатність пацієнта до участі в дослідженнях або отримання інших форм лікування. Група експертів рекомендує збір анамнезу та фізикальне обстеження для оцінки симптомів кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6–12 місяців за клінічними показаннями. Вимірювання рівня СА 19-9 та контрольна КТ (грудної клітки, живота і таза) з контрастом кожні 3–6 місяців протягом 2 років після хірургічної резекції є рекомендаціями категорії 2В, оскільки дані, які б вказували на те, що раннє лікування рецидивів після виявлення за допомогою підвищення рівня онкомаркерів або КТ, призводить до покращення результатів, відсутні. Фактично, аналіз бази даних SEER-Medicare не виявив істотне збільшення виживаності пацієнтів, які регулярно проходили КТ у рамках спостереження [607].

Лікування рецидивуючого захворювання після резекції

Вдосконалені методи поперечної візуалізації дозволяють виявити невеликі метастази або місцевий рецидив у пацієнтів з видаленим РПЗ, у яких зберігається хороший функціональний статус. Для майже половини з них, у кого достатньо хороший функціональний статус буде зберігатись і надалі, можна розглянути можливість антирецидивної терапії [608]. Однак у кінцевому підсумку у цих пацієнтів відбудеться прогресування хвороби.

Для пацієнтів, у яких після резекції відбувається рецидив захворювання, група експертів рекомендує розглянути підтверджуючу біопсію (категорія 2В). У всіх випадках рецидивуючого захворювання участь у клінічному дослідженні є оптимальним варіантом; паліативна та найкраща підтримуюча допомога без додаткової терапії також має бути варіантом, особливо для пацієнтів з поганим функціональним статусом. У зведеному аналізі 55 пацієнтів, які перенесли панкреатектомію з приводу рецидивуючого РПЗ, 1-, 3- та 5-річна виживаність становила 82,2%, 49,2% та 40,6% відповідно [609]. Тому для пацієнтів з місцевим рецидивом захворювання хірургічну резекцію можна розглянути в окремих випадках (тобто за умови хорошого функціонального статусу, локалізації рецидиву лише в ПЗ). ХПТ може бути розглянута для пацієнтів з місцевим рецидивом захворювання ПЗ, якщо опромінення не проводилось раніше, або може бути призначена системна ХТ. Однак певні обмежені дані обґрунтовують конкретні рекомендації щодо ПТ при рецидивуючому захворюванні. Для пацієнтів з ознаками метастатичного захворювання (з місцевим рецидивом чи без нього), рішення щодо лікування залежить від тривалості часу після завершення ад'ювантної терапії до виявлення метастазів. Якщо ад'ювантну терапію було завершено менш, ніж за 6 місяців до розвитку метастатичного захворювання, група експертів рекомендує призначити альтернативний варіант

ХТ (наприклад, перехід на схему лікування на основі гемцитабіну, якщо раніше застосовувалась терапія на основі фторпіримідину, або навпаки). Якщо цей період становить 6 місяців чи більше, рекомендується повторити попередній курс системної терапії або перейти на будь-яку іншу системну схему.

Лікування ізольованих метастазів у легені

У деяких пацієнтів після резекції локалізованої АПЗ спостерігаються ізольовані метастази в легені. Все більше даних у цій популяції свідчать про те, що ці пацієнти мають тривалішу виживаність порівняно з пацієнтами з метастазами в інші місця [610,611]. Попередні дані також свідчать про те, що метастазектомія у легені може бути корисною в цій популяції [612]. Щоб дати рекомендації щодо лікування легеневих метастазів РПЗ, необхідно отримати більше даних.

Паліативна та підтримуюча допомога

Значна частка пацієнтів з РПЗ потребуватиме значних паліативних заходів, які багато в чому є унікальними для захворювання. Мультидисциплінарний підхід до лікування при симптомах, спричинених обструкцією жовчовивідних шляхів, обструкцією отвору воротаря шлунка та онкологічним боєм, має першочергове значення. Основною метою паліативної терапії є запобігання та полегшення страждань, забезпечуючи оптимальну якість життя. Паліативні хірургічні процедури найкраще зарезервувати для пацієнтів з більшою тривалістю життя.

Обструкція жовчовивідних шляхів

Приблизно у 65–75% пацієнтів з РПЗ розвивається симптоматична обструкція жовчовивідних шляхів [613]. Для пацієнтів з діагностованим нерезектабельним захворюванням та обструкцією жовчовивідних шляхів під час першого обстеження найкраще полегшення забезпечує ендоскопічний біліарний стент особливо коли очікуваний термін виживаності обмежений. У більшості випадків рекомендується розміщення металевого стенту, що самостійно розправляється (SEMS), якщо не було накладено жовчовідвідний анастомоз (що обговорюється у розділі Передопераційне дренування жовчних шляхів). Оклюзія стента, що викликає рецидивуючий холангіт, є добре відомим ускладненням пластикових (тимчасових) біліарних стентів і зазвичай виникає протягом 3 місяців після розміщення. Металеві стенти мають ширший діаметр, ніж пластикові стенти (тобто ймовірність блокування є меншою) і вводяться в жовчні протоки, тоді як пластикові стенти, швидше блокуються, але можуть бути замінені. У РКД, проведеному в одному центрі за участю 100 пацієнтів, рандомізованих для отримання пластикового стенту або покритого SEMS, розміщеного ендоскопічно, середній час прохідності становив 1,8 та 3,6 місяців ($P=0,002$) відповідно [614]. У мета-аналізі, у якому порівнювали металеві і пластикові біліарні стенти, розміщені ендоскопічно у пацієнтів з АПЗ, що характеризується обструкцією жовчовивідних шляхів, було відзначено подібні результати [615]. У цьому дослідженні у групі металевих стентів ризик повторної

обструкції жовчовивідних шляхів був нижчим (ВР 0,52; 95% ДІ 0,39–0,69), хоча не було виявлено істотних відмінностей у технічному/терапевтичному успіху, частоті ускладнень або 30-денній смертності. Інше рандомізоване дослідження показало, що при обструкції жовчовивідних шляхів, спричиненій РПЗ, час прохідності покритих SEMS був довшим, ніж час непокритих SEMS, оскільки покриті стенти запобігали вrostанню пухлини [616].

Коли біліарний стент неможливо встановити (часто через те, що ендоскоп не можна просунути повз новоутворення, яке блокує отвір воротаря шлунка), може знадобитись черезшкірне дренування жовчних шляхів з подальшою тунелізацією. Альтернативою є послідовне ендоскопічне розширення дванадцятипалої кишки, розміщення металевого біліарного стенту, а потім ентерального стенту [617]. У цій ситуації тривале полегшення при обструкції часто може бути досягнуто за допомогою металевого біліарного ендопротеза, що саморозправляється [617].

Для пацієнтів із жовтяницею та потенційно резектабельним захворюванням, у яких після лапаротомії виявлено неоперабельні пухлини, білідигестивний анастомоз забезпечує тривале полегшення при обструкції жовчовивідних шляхів і може поєднуватись з процедурами, які полегшують симптоми, спричинені обструкцією воротаря шлунка та онкологічним болем. Група експертів рекомендує стентування або білідигестивний анастомоз з гастроєюностомією чи без неї (категорія 2В для профілактичної гастроєюностомії [618,619]) з нейролізом черевного сплетення чи без нього [620–622] (категорія 2В за відсутності болю). Див. нижче Обструкція воротаря шлунка та Сильний біль у животі, пов'язаний з пухлиною для отримання детальної інформації про ці процедури. Шунтування загальної жовчної протоки (хоledoхоєюностомія) або загальної печінкової протоки (гепатикоєюностомія) до порожньої кишки є більш оптимальним варіантом, ніж шунтування жовчного міхура (холецистоєюностомія), оскільки хоledoхоєюностомія/гепатикоєюностомія забезпечують більш тривале та стабільне полегшення при обструкції жовчовивідних шляхів [613,538].

Декомпресія жовчовивідних шляхів також необхідна пацієнтам з жовтяницею та прогресуванням захворювання, що виключає хірургічне втручання з неоад'ювантною терапією чи без неї. Отже рекомендується стентування або жовчовідвідний анастомоз з гастроєюностомією чи без неї (категорія 2В для профілактичної гастроєюностомії [618,619]) з нейролізом черевного сплетення чи без нього (категорія 2В за відсутності болю). Остання обставина, що вимагає дренування жовчних шляхів, спостерігається у пацієнтів з жовтяницею при місцевопоширеному або метастатичному захворюванні (тих, хто не є кандидатом на хірургічну резекцію). У цій ситуації перевага надається SEMS, якщо під час лапароскопії або лапаротомії не було накладено жовчовідвідний анастомоз. Якщо у пацієнта з жовтяницею рак не був підтверджений біопсією на фоні місцевопоширеного захворювання, під час розміщення стенту можна зробити браш-біопсію.

Обструкція воротаря шлунка

Симптоматична обструкція воротаря шлунка виникає у 10%–25% пацієнтів з РПЗ [613]. Пацієнти з місцевопоширеним або метастатичним захворюванням і короткою тривалістю життя або поганим функціональним статусом, у яких розвивається обструкція отвору воротаря шлунка, можуть отримати полегшення за допомогою ендоскопічного розміщення ентерального стенту після дренування жовчних шляхів [617]. Альтернативою для цих пацієнтів з поганим функціональним статусом є розміщення дренуючого зонда для черезшкірної ендоскопічної гастростомії. Для підходящого пацієнта з очікуваною тривалістю життя більше 3–6 місяців (тобто з місцевопоширеним захворюванням), у якого розвивається обструкція отвору воротаря шлунка, слід розглянути відкриту або лапароскопічну гастроеюностомію (дуоденальне шунтування) з єюностомічним зондом (J-зондом) чи без нього, оскільки вона може забезпечити триваліше та ефективніше полегшення при обструкції отвору воротаря шлунка, ніж розміщення ентерального стенту [623-625]. Тим не менш, розміщення ентерального стенту також є варіантом для цих пацієнтів.

Пацієнтам з потенційно резектабельним захворюванням, які перенесли лапаротомію і у яких виявлено нерезектабельне захворювання, слід виконати профілактичну гастроеюностомію у тих, хто піддається ризику розвитку симптоматичної обструкції отвору воротаря шлунка (категорія 2В). Було оцінено роль профілактичної гастроеюностомії у безсимптомних пацієнтів, у яких під час лапаротомії було виявлено нерезектабельний рак. У двох РКД вивчали роль профілактичної гастроеюностомії при нерезектабельних періампулярних пухлинах, більшість з яких виникає у голові ПЗ [618,619]. В обох дослідженнях приблизно у 20% пацієнтів, яким не виконувалася профілактична гастроеюностомія, розвинулась пізня обструкція отвору воротаря шлунка, що потребувала лікування. У мета-аналізі було виявлено схожі результати, коли обструкція отвору воротаря шлунка розвинулась у 2,5% пацієнтів у групі профілактичної гастроеюностомії та у 27,8% пацієнтів, яким не було призначено гастроеюностомію [626]. В обох дослідженнях профілактична ретроколічна гастроеюностомія значно знизила частоту пізньої обструкції отвору воротаря шлунка, при цьому не подовжила тривалість госпіталізації і не збільшила частоту ускладнень, таких як уповільнення спорожнення шлунка.

Сильний біль у животі, пов'язаний з пухлиною

Більшість пацієнтів з місцевопоширеним або метастатичним РПЗ відчують онкологічний біль [622]. Пацієнти з сильним болем у животі, пов'язаним з пухлиною, мають цілодобово отримувати анальгетики. Однак деякі пацієнти не реагують на анальгетики або зазнають небажаних побічних ефектів. Оскільки поширений РПЗ часто інфільтрує заочеревинні нерви у верхніх відділах черевної порожнини, слід розглянути можливість нейролізу черевного сплетення (категорія 2В, за винятком пацієнтів з жовтяницею і болем, у яких виявлено нерезектабельне захворювання під час операції, для яких рекомендована категорія 2А). У декількох РКД нейроліз черевного сплетення значною мірою сприяв полегшенню болю у пацієнтів з поширеним РПЗ [620,622,627]. У дослідженні 96 пацієнтів з болем, пов'язаним з підозрюваним

РПЗ, половина пацієнтів були рандомізовані для нейролізу черевного сплетення під контролем ЕУД, якщо було підтверджено наявність нерезектабельної аденокарциноми [621]. Ці пацієнти повідомили про краще полегшення болю через 3 місяці ($P=0,01$), що свідчить про можливу користь раннього нейролізу черевного сплетення під контролем ЕУД. Недавній мета-аналіз 7 РКД виявив, що нейроліз черевного сплетення покращив показники болю у пацієнтів з РПЗ через 4 тижні, але не через 8 тижнів [628]. Ефективність нейролізу черевного сплетення етанолом для купірування болю при резектабельній АПЗ та періампулярній аденокарциномі досліджували в нещодавньому РКД ($N=467$) [629]. Було виявлено, що використання цього методу не має істотного впливу на післяопераційний біль. Рекомендуються малоінвазивні методи, включно з нейролізом черевного сплетення під контролем ЕУД (оптимально за наявності), черезшкірної рентгеноскопії або КТ, але також можна використовувати лапароскопічний, торакокопічний та відкритий доступи.

У окремих пацієнтів з сильним місцевим болем у спині, рефрактерним до анальгетиків, можна розглянути можливість паліативної ПТ для полегшення болю, кровотечі та/або місцевих симптомів непрохідності як при метастатичному, так і неметастатичному захворюванні, якщо її не було призначено в рамках початкової терапії. У таких випадках призначають опромінення з чи без одночасної ХТ первинної пухлини плюс край (зазвичай 25–36 Гр у фракціях 2,4–5 Гр) або опромінення окремо у вогнищі метастазування. При підборі дози слід враховувати тяжкість захворювання, переносимість здорових тканин та очікувану виживаність.

Екзокринна недостатність підшлункової залози

Екзокринна недостатність ПЗ при РПЗ спричинена пухлинним ушкодженням паренхіми ПЗ та/або блокуванням вірсунгової протоки або хірургічним видаленням тканини ПЗ, що призводить до неналежного вироблення травних ферментів [630,631]. Цей дефіцит панкреатичних ферментів зумовлює недостатнє всмоктування жирів, вуглеводів і білків, що призводить до стеатореї, спазмів у животі, втрати маси тіла та недоїдання [632]. Пацієнтам з РПЗ, які мають симптоми дефіциту екзокринних ферментів, рекомендується пероральна замісна терапія екзокринними панкреатичними ферментами. Оскільки екзокринна недостатність підшлункової залози зустрічається у 94% пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ [633,634], лікування можна розпочати без проведення діагностичних тестів. Мінімікросфери, вкриті кишковорозчинною оболонкою, що містять препарати панкреатичних ферментів, приймають перорально (25 000–75 000 одиниць ліпази для основного прийому їжі та 10 000–25 000 одиниць ліпази для перекусу, залежно від вмісту жиру), при цьому половину дози приймають на початку, а іншу половину – в середині прийому їжі [632]. У проспективному подвійному сліпому РКД фази II, що включало 67 пацієнтів з нерезектабельним РПЗ, не було відзначено суттєвої різниці у втраті маси тіла у пацієнтів, рандомізованих для отримання екзокринної замісної терапії панкреатичними ферментами, та пацієнтів, рандомізованих для отримання плацебо [635]. Для пацієнтів із захворюванням, яке не дає відповідь на цю

терапію, дози ферментного препарату можуть бути збільшені, а також можна розглянути можливість пригнічення шлункової секреції інгібіторами протонної помпи [632,633]. Пацієнти з клінічною підозрою на екзокринну недостатність ПЗ, незважаючи на відповідну замісну терапію, можуть потребувати більш ретельної оцінки нутритивного статусу.

Тромбоемболічна хвороба

Пацієнти з РПЗ піддаються підвищеному ризику розвитку венозної тромбоемболії [636,637]. Група експертів рекомендує віддавати перевагу застосуванню низькомолекулярного гепарину (НМГ) перед варфарином для пацієнтів з РПЗ, у яких виникає венозна тромбоемболія (ВТЕ). Обґрунтуванням цієї рекомендації є результати 2 великих проспективних РКД CLOT та CONKO 004. У дослідженні CLOT спостерігалось майже 2-кратне зниження частоти рецидивуючої ВТЕ через 6 місяців у пацієнтів з поширеним або метастатичним раком, у яких було діагностовано ВТЕ і які отримували НМГ та далтепарин, порівняно з пацієнтами, які отримували пероральний антикоагулянт [638].

У дослідженні CONKO 004 у пацієнтів, рандомізованих для отримання еноксапарину (n=160), частота симптоматичної ВТЕ була нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували моноХТ (n=152) (ВР 0,40; 95% ДІ 0,19–0,83; P=0,01) [639]. Тим не менш, між двома групами не спостерігалось значних відмінностей у ВБР та ЗВ. У пілотному дослідженні, проведеному під час підготовки до дослідження CONKO 004, у пацієнтів із групи НМГ ризик розвитку симптоматичної ВТЕ був значно нижчим, при цьому в цій групі не спостерігалось значного збільшення частоти кровотечі порівняно з тими, хто не отримував еноксапарин [640]. На даний момент група експертів не рекомендує застосовувати НМГ для профілактики через відсутність доказів впливу на виживаність. Для отримання додаткової інформації див. настанови NCCN з венозної тромбоемболії, пов'язаної з онкозахворюваннями раком (доступні на сайті www.NCCN.org).

Кровотеча з місця первинної пухлини

Кровотечу в ШКТ у пацієнтів з АПЗ важко досліджувати, оскільки це рідкісне явище, яке, тим не менш, може мати серйозний прогноз [641]. Різні причини кровотечі в ШКТ включають сегментарну портальну гіпертензію [642], ерозію виразки шлунка або дванадцятипалої кишки та радіаційний гастрит [641]. Варіанти лікування кровотечі в ШКТ слід використовувати відповідно до клінічного висновку щодо особливостей випадку конкретного пацієнта. Якщо застосування інших методів недоцільне, ендоскопічні методи [643] або ПТ [644] можуть бути ефективним варіантом лікування кровотечі в ШКТ. В якості останньої спроби, кровотечу у верхніх відділах ШКТ можна зупинити за допомогою ангіографії з емболізацією [645,646].

В одне дослідження за участю 246 підходящих пацієнтів з РПЗ було включено 32 пацієнти з кровотечею у ШКТ різного ступеня тяжкості [641]. Медіана ЗВ у пацієнтів з кровотечею у ШКТ становила 9 місяців, а у пацієнтів

без кровотечі у ШКТ – 14,5 місяців. Пацієнтам з поганим фізичним станом (11 пацієнтів) було призначено консервативне лікування, 20 пацієнтам – ендоскопічний гемостаз, одному – ангіографію та емболізацію. Терапевтична ендоскопія була успішною у 37,5% пацієнтів, ангіографія з емболізацією – у 1 пацієнта. Загалом через кровотечу померли 10,2% (25 пацієнтів). Середній час від кровотечі в ШКТ до смерті дорівнював 31,5 день, а середня ЗВ – 10 місяців.

Група експертів рекомендує такі варіанти лікування кровотечі з первинної пухлини: терапевтична ендоскопія за клінічними показаннями, ПТ, якщо її не було призначено раніше, та ангіографія з емболізацією за клінічними показаннями.

Депресія, біль та недоїдання

У багатьох пацієнтів діагноз РПЗ може призвести до значного психосоціального розладу, включно з тривожністю, депресією та порушенням сну [647]. Насправді, частота самогубства серед чоловіків з РПЗ, як повідомляється, в 11 разів перевищує ту у загальній популяції [648]. Емпатичне обговорення природного перебігу цього захворювання та його прогнозу, а також надання підтримки та консультацій як початковою групою онкологів, так і спеціалізованими службами можуть допомогти полегшити цей стрес. Група експертів рекомендує, щоб пацієнти проходили скринінг та обстеження на предмет депресії та інших психосоціальних проблем відповідно до настанов NCCN з ведення стресу (доступні на www.NCCN.org).

Оскільки біль та недоїдання також поширені у пацієнтів з РПЗ, група експертів рекомендує пацієнтам з місцевопоширеним або метастатичним РПЗ пройти оцінку нутритивного статусу у кваліфікованого дієтолога та офіційне обстеження у Службі паліативної медицини (у відповідних випадках). Додаткові ресурси детально описано в Рекомендаціях NCCN щодо паліативної допомоги та Рекомендаціях NCCN щодо болю при раку у дорослих (доступні на www.NCCN.org).

Майбутні клінічні випробування: рекомендації щодо дизайну

У 2007 році було скликано засідання Керівного комітету з раку шлунково-кишкового тракту Національного інституту раку, щоб визнати невдачу ряду випробувань III фази, щоб продемонструвати клінічно значущу користь для пацієнтів з РПЗ та розглянути важливість інтеграції базових і клінічних знань у дизайн клінічних випробувань при РПЗ. Серед учасників зустрічі були представники промисловості, уряду та громади, а також академічні дослідники та захисники пацієнтів. Кілька важливих тем, які впливають із цієї зустрічі, коротко викладено нижче, а рекомендації, висунуті комітетом, схвалені Комісією NCCN з аденокарциноми підшлункової залози. [649]

- З появою нових препаратів для лікування раку підшлункової залози, зокрема біологічних, важливі стратегії клінічних випробувань, що включають принципи молекулярної біології та нові методи візуалізації, а також результати доклінічних досліджень.
- Для пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробуваннях, слід вимагати

зберігання зразків пухлинної тканини разом із парними зразками крові та сироватки.

- Необхідно шукати біомаркери, які слугують сурогатними маркерами протиракових ефектів досліджуваних агентів, а аналізи для вимірювання таких біомаркерів мають бути добре перевірені.
- Клінічні випробування мають проводитись у однорідних популяціях пацієнтів щодо стадії захворювання (тобто окремі випробування для пацієнтів з місцевопоширеним захворюванням і метастатичним захворюванням) і статусу пацієнта. Критерії для відбору досліджуваних популяцій повинні брати до уваги передбачувану диференціальну ефективність агента (тобто вакцин у пацієнтів із ранньою стадією захворювання).
- Дослідження III фази не слід розпочинати за відсутності клінічно значущих сигналів ефективності та безпеки у фазі II.
- Клінічні випробування II та III фази повинні мати первинну кінцеву точку ЗВ.
- Стандарти контролю якості передопераційної інтерпретації зображень, патологічної оцінки зразків пухлини та критерії хірургічного відбору є критичними при оцінці ад'ювантної терапії. Необхідно шукати біомаркери, які слугують сурогатними маркерами протиракових ефектів досліджуваних агентів, а аналізи для вимірювання таких біомаркерів мають бути добре перевірені.
- Критерії відбору є критичними при оцінці ад'ювантної терапії.

У консенсусному звіті 2011 року група європейських експертів дійшла багатьох подібних висновків [650]. Крім того, група стверджує, що FOLFIRINOX можна розглядати як новий стандартний варіант лікування для окремих пацієнтів у майбутніх клінічних випробуваннях, але що гемцитабін повинен залишатися стандартним для більшості пацієнтів. Міжнародна група експертів також зібралася, щоб обговорити поточні та майбутні дослідження РПЗ та дійшла подібних висновків [608]. Крім того, Робоча група із збору тканин Міжгрупової робочої групи з РПЗ надала рекомендації щодо перспективного збору та обміну тканинами для прискорення виявлення прогностичних та прогностичних біомаркерів [651]. Ці рекомендації включають централізацію біосховищ та обов'язковий збір тканини (якщо достатньо матеріалу), крові, сироватки та плазми в усіх дослідженнях III фази. ASCO також нещодавно скликала робочу групу для обговорення клінічних випробувань РПЗ, які б досягли значущих клінічних покращень [652]. Ця група дійшла висновку, що ОВ повинна бути основною кінцевою точкою першої лінії випробувань метастатичного РПЗ. Вони також прийшли до висновку, що випробування повинні бути спрямовані на 3-4-місячне покращення загальної життєдіяльності у пацієнтів, які придатні для лікування гемцитабіном і гемцитабіном/зв'язаним альбуміном паклітакселом, і 4-5-місячне покращення загальної життєдіяльності для пацієнтів, які приймають FOLFIRINOX результати зі справжнім клінічним ефектом.

Систематичний огляд, що включав 32 дослідження фази III, показав, що наступні контрольні показники для досліджень фази II були найбільш передбачуваними для клінічно значущого дослідження фази III: 50% покращення ЗВ, 90% збільшення 1-річної виживаності або збільшення від 80% до 100% у PFS [653].

Для визначення відповідних історичних контрольних показників для досліджень фази II з однією групою на основі гемцитабіну було розроблено алгоритм на основі аналізу бази даних кооперативних групових випробувань, який можна використовувати для розрахунку історичних контрольних показників для ЗВ та ВБП [654].

Неoad'ювантні клінічні випробування

Для неoad'ювантних досліджень популяції учасників мають бути чітко визначені та стандартизовані. Комісія схвалює використання обмежувального визначення прикордонного резектабельного захворювання в клінічних дослідженнях, наприклад, визначеного в міжгруповому дослідженні [436]. Кінцеві точки також повинні бути стандартизовані та можуть включати частоту резекцій, частоту резекцій R0, частоту місцевих рецидивів, частоту патологічної відповіді, DFS і OS [655].

Резюме

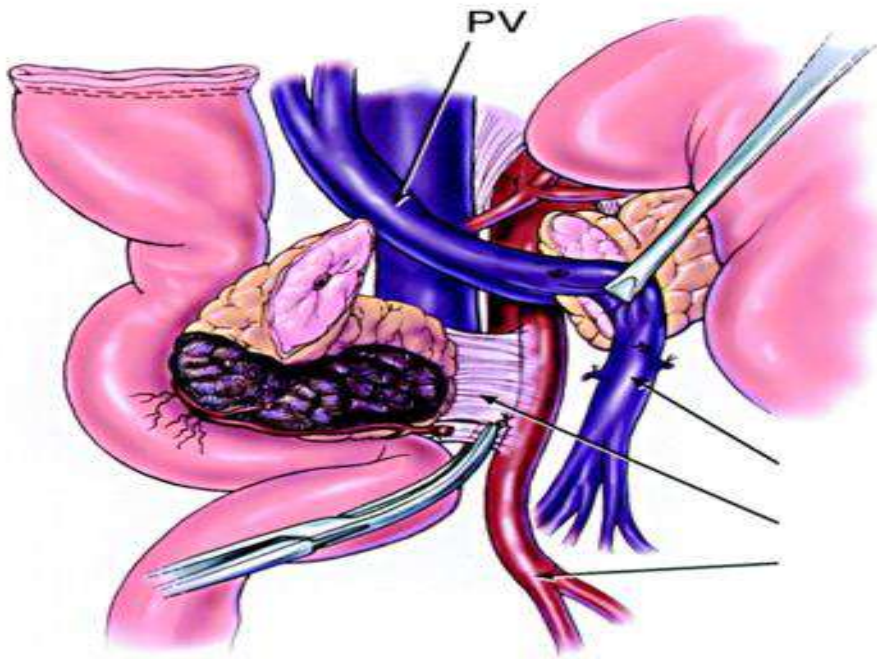
Пацієнти з прикордонним резектабельним захворюванням і окремі пацієнти з резектабельним захворюванням можуть пройти неoad'ювантну терапію в надії покращити шанси на резекцію R0. Пацієнти з локально поширеним захворюванням і хорошим станом здоров'я можуть пройти хіміотерапію та хіміопроменеву терапію або СПТТ з терапією другої лінії, якщо стан здоров'я зберігається після прогресування. Пацієнти з хорошим станом працездатності з метастатичним захворюванням можуть пройти хіміотерапію та терапію другої лінії, якщо стан працездатності зберігається після прогресування. Спеціальні паліативні заходи рекомендуються для пацієнтів із прогресуючою формою аденокарциноми підшлункової залози, яка характеризується непрохідністю жовчовивідних шляхів або шлунка, сильним болем у животі або іншими проявами захворювання, пов'язаними з пухлиною.

Загалом, з огляду на відносно високу ймовірність несприятливих результатів для пацієнтів з усіма стадіями раку підшлункової залози, комісія NCCN рекомендує розглядати варіанти дослідження на всіх етапах лікування захворювання.

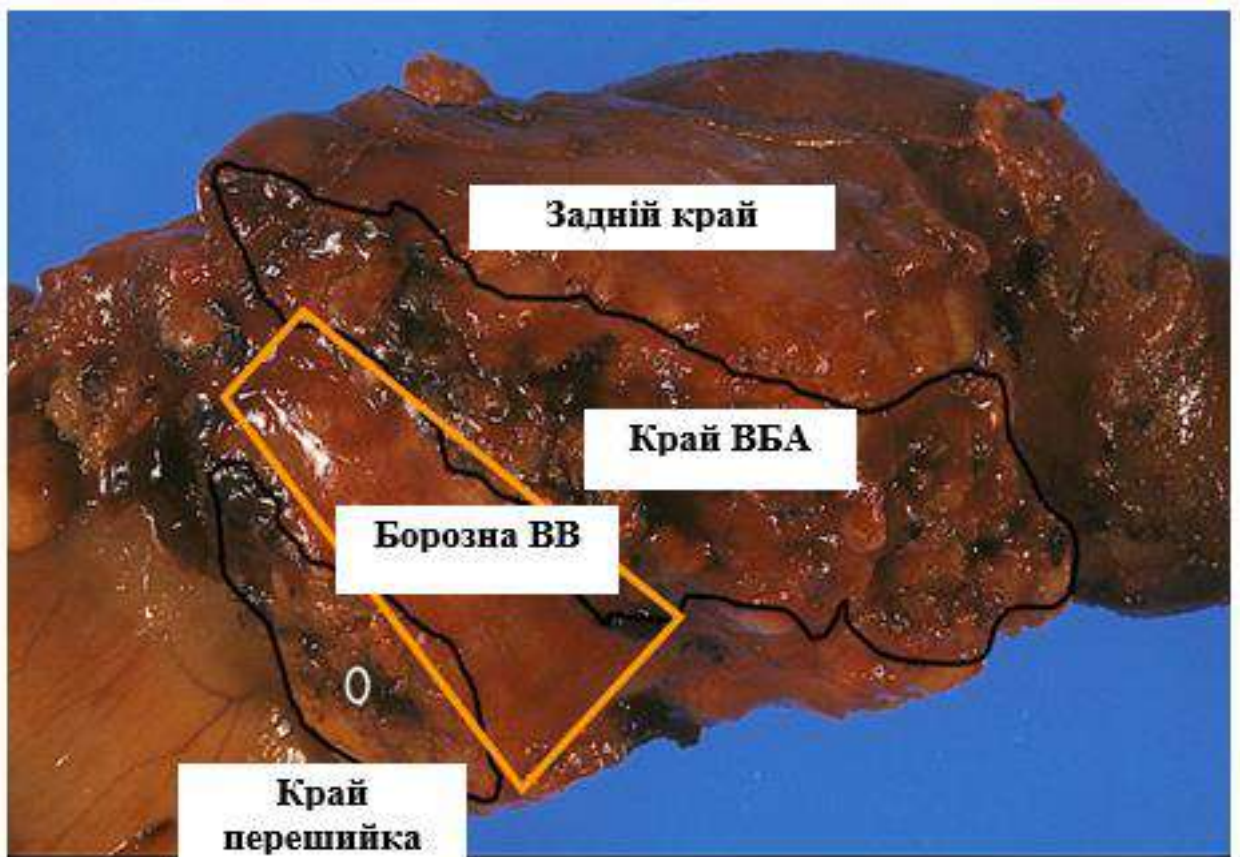
Таблиця 1: Вибрані генетичні синдроми з асоційованим ризиком раку підшлункової залози

Синдром	Ген	Оцінений кумулятивний ризик раку підшлункової залози	Оцінений підвищений ризик порівняно із загальною популяцією
Синдром Пейтца-Єгерса	<i>STK11</i>	11%–36% у віці 65–70 років [74]	132-кратний [73]
Сімейний панкреатит	<i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> , <i>CFTR</i>	40%–53% у віці 70–75 років [78–80]	26-кратний до 87-кратний [35,78-80]
Меланомно-раковий синдром підшлункової залози	<i>CDKN2A</i>	14% за віком 70 [656] 17% за віком 75 років [83]	20-кратний до 47-кратний [82,83]
Синдром Лінча	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> (<i>MSH6</i>)	4% до 70 років [91]	9-кратний до 11-кратного [91,92]
Синдром спадкового раку грудей і яєчників	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	1,4%–1,5% (жінки) та 2,1%–4,1% (чоловіки) до віку 70 [94,99]	2,4-кратний до 6-кратного [94,98,99]
Сімейний рак підшлункової залози	Невідомо в більшості сімей (сім'я X є винятком)*	≥3 родича першого ступеня з раком підшлункової залози: 7–16% за віком 70 [62] 2 родича першого ступеня з раком підшлункової залози: 3% за віком 70 [62]	≥3 родича першого ступеня з раком підшлункової залози: 32 рази [67] 2 родича першого ступеня з раком підшлункової залози: 6,4 раза [67] 1 родич першого ступеня з раком підшлункової залози: 4,6 раза [67]

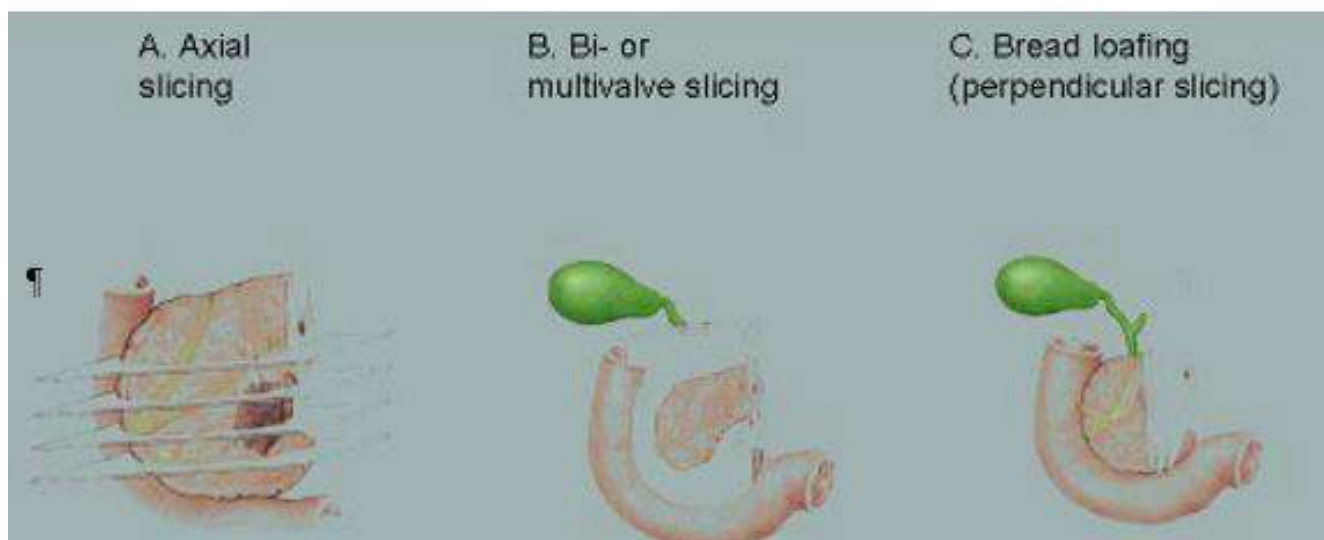
* Було виявлено одну сім'ю (сім'я X) з мутацією в гені палладіна (*PALLD*). [657]



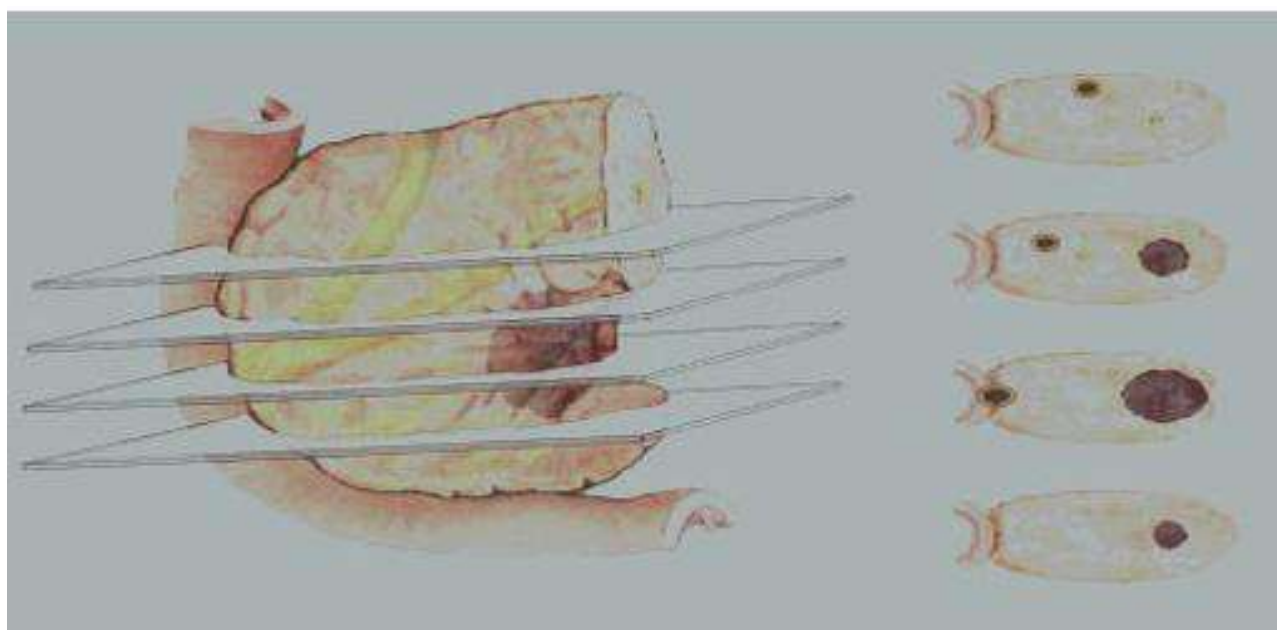
Малюнок 1. Повна мобілізація ВВВ та ВВ і відділення зразка від правої бічної межі ВБА [658]



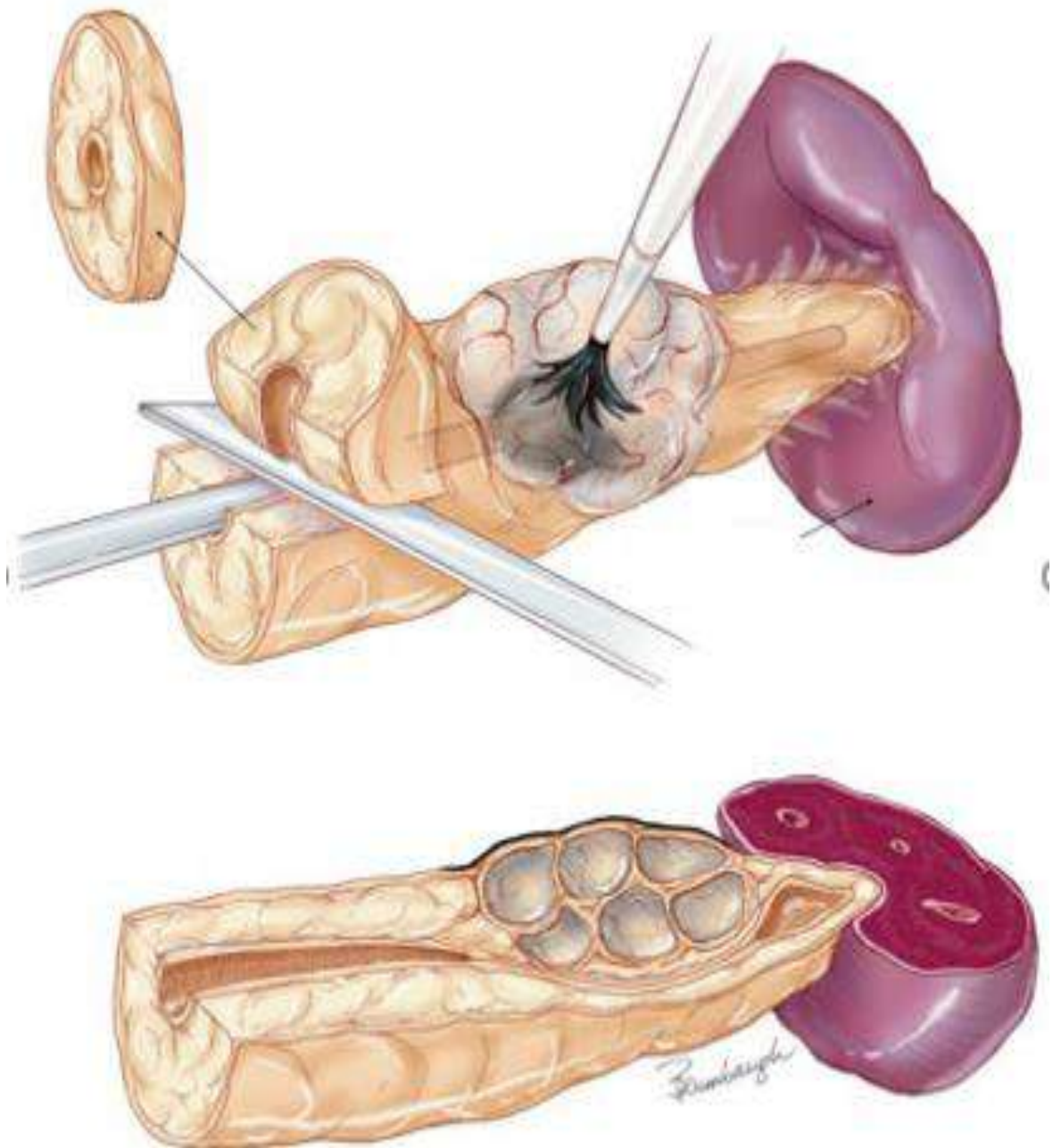
Малюнок 2. Зразки, отримані під час ПДР за Whipple, з позначеними краями



Малюнок 3. Нарізання зразків при ПДР [535]



Малюнок 4. Нарізання зразків при ПДР у аксіальній площині для циркулярної оцінки пухлини [535]



Малюнок 5. Нарізання зразків дистальної панкреатектомії [551]

Список літератури

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433946>.
2. Arnold LD, Patel AV, Yan Y, et al. Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2397-2405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19723915>.
3. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281605>.
4. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer* 2012;118:2338-2366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460733>.
5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, et al. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009;27:2758-2765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403886>.
6. StatBite. U.S. pancreatic cancer rates. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139097>.
7. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. *Pancreas* 2013;42:1157-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23867367>.
8. Visser BC, Ma Y, Zak Y, et al. Failure to comply with NCCN guidelines for the management of pancreatic cancer compromises outcomes. *HPB (Oxford)* 2012;14:539-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762402>.
9. Hoos WA, James PM, Rahib L, et al. Pancreatic cancer clinical trials and accrual in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:3432-3438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960185>.
10. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24, 2014.
11. Anderson MA, Zolotarevsky E, Cooper KL, et al. Alcohol and tobacco lower the age of presentation in sporadic pancreatic cancer in a dose-dependent manner: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1730-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929760>.
12. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23:1880-1888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104574>.
13. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2696-2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764494>.
14. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170:403-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561064>.
15. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:699-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806144>.
16. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;126:2394-2403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19790196>.
17. Mancuso TF, el-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 1967;9:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6026374>.
18. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 2015;26:1583-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26293241>.
19. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1635-1644 e1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509242>.
20. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*

2012;23:374-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536662>.

21. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Alcohol consumption and sitespecific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422909>.

22. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2017;28:985-995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453689>.

23. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266034>.

24. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;301:2553-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549972>.

25. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:459-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734973>.

26. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol* 2015;26:2257-2266. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347100>.

27. Behrens G, Jochem C, Schmid D, et al. Physical activity and risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015;30:279-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773752>.

28. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2012;106:603-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240790>.

29. Thiebaut AC, Jiao L, Silverman DT, et al. Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1001-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561318>.

30. Genkinger JM, Wang M, Li R, et al. Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies. *Ann Oncol* 2014;25:1106-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631943>.

31. Rohrmann S, Linseisen J, Nothlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:617-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610753>.

32. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:82-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086883>.

33. Waterhouse M, Risch HA, Bosetti C, et al. Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol* 2015;26:1776-1783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977560>.

34. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:2964-2970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767586>.

35. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479461>.

36. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-852. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427788>.

37. Munigala S, Kanwal F, Xian H, et al. Increased risk of pancreatic adenocarcinoma after acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1143-1150 e1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440214>.

38. Bracci PM, Wang F, Hassan MM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 2009;20:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19760029>.

39. Majumder S, Bockorny B, Baker WL, Dasanu CA. Association between HBsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788082>.

40. Seo MS, Yeo J, Hwang IC, Shim JY. Risk of pancreatic cancer in patients with systemic lupus

erythematosus: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2019;38:3109-3116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31270697>.

41. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:504-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083707>.

42. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57:2261-2269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208757>.

43. Liao WC, Tu YK, Wu MS, et al. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response metaanalysis. *Bmj* 2015;349:g7371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556126>.

44. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. Italian Pancreatic Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:81-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8208269>.

45. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1366-1372; quiz 1301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945591>.

46. Raghavan SR, Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. *Pancreas* 2013;42:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152946>.

47. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:211-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661661>.

48. Lee JH, Kim SA, Park HY, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e58-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138846>.

49. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:423-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528347>.

50. Elena JW, Steplowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013;24:13-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23112111>.

51. Pezzilli R, Casadei R, Morselli-Labate AM. Is type 2 diabetes a risk factor for pancreatic cancer? *JOP* 2009;10:705-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890202>.

52. Song S, Wang B, Zhang X, et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0134321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222906>.

53. Bodmer M, Becker C, Meier C, et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290402>.

54. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425>.

55. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:510-519; quiz 520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399556>.

56. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8:e71583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23936520>.

57. Soranna D, Scotti L, Zambon A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist* 2012;17:813-822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22643536>.

58. Wang Z, Lai ST, Xie L, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837144>.

59. Chaiteerakij R, Petersen GM, Bamlet WR, et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson. *J Clin Oncol* 2016;34:1898-1904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069086>.

60. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, et al. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:2905-2912. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465831>.

61. Toriola AT, Stolzenberg-Solomon R, Dalidowicz L, et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study. *Br J Cancer* 2014;111:181-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786605>.
62. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, et al. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;44:293-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919528>.
63. Humphris JL, Johns AL, Simpson SH, et al. Clinical and pathologic features of familial pancreatic cancer. *Cancer* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313458>.
64. Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. Familial pancreatic cancer: a review. *Semin Oncol* 1996;23:251-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8623061>.
65. Wang W, Chen S, Brune KA, et al. PancPRO: risk assessment for individuals with a family history of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1417-1422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416862>.
66. Catts ZA, Baig MK, Milewski B, et al. Statewide retrospective review of familial pancreatic cancer in Delaware, and frequency of genetic mutations in pancreatic cancer kindreds. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1729-1735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727920>.
67. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-2638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059921>.
68. Brune KA, Lau B, Palmisano E, et al. Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:119-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068195>.
69. Rainone M, Singh I, Salo-Mullen EE, et al. An Emerging Paradigm for Germline Testing in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Immediate Implications for Clinical Practice: A Review. *JAMA Oncol* 2020;6:764-771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053139>.
70. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428765>.
71. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425897>.
72. Korse SE, Harinck F, van Lier MG, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 2013;50:59-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23240097>.
73. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113065>.
74. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-1264; author reply 1265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20051941>.
75. Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999;154:1835-1840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362809>.
76. Weiss FU. Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis. *Front Physiol* 2014;5:70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600409>.
77. LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2014.
78. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:252-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017610>.
79. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091646>.
80. Rebours V, Levy P, Ruzsniwski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012;44:8-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907651>.
81. Whelan AJ, Bartsch D, Goodfellow PJ. Brief report: a familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995;333:975-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666917>.
82. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in

CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. Clin Cancer Res 2008;14:7151-7157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981015>.

83. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). Int J Cancer 2000;87:809-811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10956390>.

84. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, et al. Phenotypic variation in eight extended *CDKN2A* germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. Cancer 2002;94:84-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11815963>.

85. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.

86. Lindor NM, Petersen GM, Spurdle AB, et al. Pancreatic cancer and a novel *MSH2* germline alteration. Pancreas 2011;40:1138-1140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926548>.

87. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.

88. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.

89. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.

90. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 2010;138:2073-2087 e2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420947>.

91. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. JAMA 2009;302:1790-1795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861671>.

92. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2012;30:958-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22331944>.

93. Hu C, Hart SN, Bamlet WR, et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:207-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483394>.

94. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91:1310-1316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10433620>.

95. Al-Sukhni W, Rothenmund H, Borgida AE, et al. Germline *BRCA1* mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma. Hum Genet 2008;124:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762988>.

96. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. *BRCA* germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2009;27:433-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064968>.

97. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, et al. *BRCA2* germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 2003;95:214-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569143>.

98. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Br J Cancer 2012;107:2005-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23099806>.

99. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, et al. Cancer risks in *BRCA2* families: estimates for sites other than breast and ovary. J Med Genet 2005;42:711-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>.

100. Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, et al. *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, and *CDKN2A* mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. Genet Med 2015;17:569-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356972>.

101. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*: a review of the literature. J Clin Oncol 2004;22:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966099>.

102. Holter S, Borgida A, Dodd A, et al. Germline *BRCA* mutations in a large clinic-based cohort of patients with pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940717>.

103. Lucas AL, Frado LE, Hwang C, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts. *Cancer* 2014;120:1960- 1967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737347>.
104. Salo-Mullen EE, O'Reilly EM, Kelsen DP, et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2015;121:4382-4388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26440929>.
105. Couch FJ, Johnson MR, Rabe K, et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer. *Cancer Res* 2005;65:383-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695377>.
106. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. *PALB2* mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010;78:490- 494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412113>.
107. van der Heijden MS, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer. *Cancer Res* 2003;63:2585-2588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12750283>.
108. Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, et al. *ATM* mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov* 2012;2:41-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585167>.
109. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262; quiz 263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645574>.
110. Clores MJ, Thosani A, Buscaglia JM. Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:81-91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24520195>.
111. Farrell JJ, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622140>.
112. Law JK, Hruban RH, Lennon AM. Management of pancreatic cysts: a multidisciplinary approach. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:509-516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23872487>.
113. Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687371>.
114. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017;17:738-753. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735806>.
115. Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis* 2013;45:703-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415799>.
116. Lu C, Xu CF, Wan XY, et al. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:8678-8686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229410>.
117. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-781; quiz 665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682259>.
118. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804; quiz e714-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245846>.
119. Al-Sukhni W, Borgida A, Rothenmund H, et al. Screening for pancreatic cancer in a high-risk cohort: an eight-year experience. *J Gastrointest Surg* 2012;16:771-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127781>.
120. Poley JW, Kluijdt I, Gouma DJ, et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175-2181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19491823>.
121. Langer P, Kann PH, Fendrich V, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut* 2009;58:1410-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470496>.
122. Ding Z, Wu H, Zhang J, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for pancreatic cancer diagnosis: a meta-analysis based on 18 articles. *Tumour Biol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880590>.

123. Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, et al. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:571-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542803>.
124. Mayers JR, Wu C, Clish CB, et al. Elevation of circulating branchedchain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development. *Nat Med* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261994>.
125. Schultz NA, Dehlendorff C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014;311:392-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449318>.
126. Liggett T, Melnikov A, Yi QL, et al. Differential methylation of cellfree circulating DNA among patients with pancreatic cancer versus chronic pancreatitis. *Cancer* 2010;116:1674-1680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20143430>.
127. O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, et al. Serum CA19-9 is significantly up-regulated up to 2 years prior to diagnosis with pancreatic cancer: implications for early disease detection. *Clin Cancer Res* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938522>.
128. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23135763>.
129. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1727-1733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396496>.
130. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology* 2014;146:291-304.e291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355035>.
131. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
132. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York: Springer; 2010.
133. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System: report from the National Cancer Database. *Cancer* 2007;110:738-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580363>.
134. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol* 2018;25:845-847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752469>.
135. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2023-2030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213792>.
136. Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2017;265:185-191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163957>.
137. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-1308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948228>.
138. Fuhrman GM, Charnsangavej C, Abbruzzese JL, et al. Thin-section contrast-enhanced computed tomography accurately predicts the resectability of malignant pancreatic neoplasms. *Am J Surg* 1994;167:104-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906097>.
139. Horton KM, Fishman EK. Adenocarcinoma of the pancreas: CT imaging. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1263-1272. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479710>.
140. House MG, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Predicting resectability of periampullary cancer with three-dimensional computed tomography. *J Gastrointest Surg* 2004;8:280-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019924>.
141. Klauss M, Schobinger M, Wolf I, et al. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic carcinoma using multidetector CT: initial results. *World J Gastroenterol* 2009;15:5827-5832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998504>.
142. McNulty NJ, Francis IR, Platt JF, et al. Multi--detector row helical CT of the pancreas: effect of

contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology* 2001;220:97-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425979>.

143. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ, et al. Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:W37-42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539271>.

144. Walters DM, Lapar DJ, de Lange EE, et al. Pancreas-protocol imaging at a high-volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2764-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484522>.

145. Schima W, Ba-Ssalamah A, Goetzinger P, et al. State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2007;18:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303400>.

146. Vachiranubhap B, Kim YH, Balci NC, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of adenocarcinoma of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20:3-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687720>.

147. Li JH, He R, Li YM, et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Surg* 2014;31:297-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376486>.

148. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL, et al. Endoscopic ultrasoundguided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:844-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128348>.

149. Deerenberg EB, Poley JW, Hermans JJ, et al. Role of endoscopic ultrasonography in patients suspected of pancreatic cancer with negative helical MDCT scan. *Dig Surg* 2011;28:398-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188923>.

150. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis. *JOP* 2013;14:484-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018593>.

151. Wang W, Shpaner A, Krishna SG, et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest Endosc* 2013;78:73-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23523302>.

152. Inoue K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Severe localized stenosis and marked dilatation of the main pancreatic duct are indicators of pancreatic cancer instead of chronic pancreatitis on endoscopic retrograde balloon pancreatography. *Gastrointest Endosc* 2003;58:510-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520282>.

153. Nallamotheu G, Hilden K, Adler DG. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for non-gastroenterologists: what you need to know. *Hosp Pract (Minneap)* 2011;39:70-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576899>.

154. Pavey DA, Gress FG. The role of EUS-guided FNA for the evaluation of biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2006;64:334-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923478>.

155. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, et al. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? *J Gastrointest Surg* 2017;21:647-656. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28205125>.

156. Mezhir JJ, Brennan MF, Baser RE, et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2163-2169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774424>.

157. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362:129-137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071702>.

158. Sut M, Kennedy R, McNamee J, et al. Long-term results of percutaneous transhepatic cholangiographic drainage for palliation of malignant biliary obstruction. *J Palliat Med* 2010;13:1311-1313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20958250>.

159. Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2465-2471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551347>.

160. Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:794-804. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755095>.

161. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:4808-4817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922481>.
162. Ahmed SI, Bochkarev V, Oleynikov D, Sasson AR. Patients with pancreatic adenocarcinoma benefit from staging laparoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:458-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004868>.
163. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD009323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24272022>.
164. Warshaw AL, Gu ZY, Wittenberg J, Waltman AC. Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 1990;125:230-233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2154172>.
165. Velanovich V. The effects of staging laparoscopy on trocar site and peritoneal recurrence of pancreatic cancer. *Surg Endosc* 2004;18:310-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14691701>.
166. Andersson R, Vagianos CE, Williamson RCN. Preoperative staging and evaluation of resectability in pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2004;6:5-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333037>.
167. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, et al. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266999>.
168. Karachristos A, Scarneas N, Hoffman JP. CA 19-9 levels predict results of staging laparoscopy in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1286-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332484>.
169. White R, Winston C, Gonen M, et al. Current utility of staging laparoscopy for pancreatic and peripancreatic neoplasms. *J Am Coll Surg* 2008;206:445-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308214>.
170. Ferrone CR, Haas B, Tang L, et al. The influence of positive peritoneal cytology on survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1347-1353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175453>.
171. Brugge WR, De Witt J, Klapman JB, et al. Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal* 2014;11:2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191516>.
172. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003;58:690-695. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595302>.
173. Okasha HH, Naga MI, Esmat S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration versus percutaneous ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of focal pancreatic masses. *Endosc Ultrasound* 2013;2:190-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24949394>.
174. Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, et al. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol* 2016;16:108. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27580856>.
175. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of biliary disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc* 2007;65:832-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466202>.
176. Strasberg SM, Middleton WD, Teefey SA, et al. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy. *Surgery* 1999;126:736-741; discussion 741-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520923>.
177. Ramchandani M, Reddy DN, Lakhtakia S, et al. Per oral cholangiopancreatography in pancreaticobiliary diseases--expert consensus statements. *World J Gastroenterol* 2015;21:4722-4734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914484>.
178. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). Hinxton, UK: Wellcome Trust Sanger Institute; Available at: <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>. Accessed March 10, 2016.
179. Waddell N, Pajic M, Patch AM, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer. *Nature* 2015;518:495-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719666>.
180. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Molecularly targeted therapies in metastatic

pancreatic cancer: a systematic review. *Pancreas* 2013;42:760-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774698>.

181. Hu H, Zhang Q, Huang C, et al. Diagnostic value of S100P for pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:9479-9485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123266>.

182. Capello M, Bantis LE, Scelo G, et al. Sequential validation of bloodbased protein biomarker candidates for early-stage pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27986802>.

183. Safi F, Roscher R, Bittner R, et al. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398- 403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306667>.

184. Morris-Stiff G, Taylor MA. Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol* 2012;3:88-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811875>.

185. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19- 9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:7459- 7465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789274>.

186. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:105-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811878>.

187. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2188-2196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247983>.

188. Kim YC, Kim HJ, Park JH, et al. Can preoperative CA19-9 and CEA levels predict the resectability of patients with pancreatic adenocarcinoma? *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1869-1875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19686409>.

189. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, et al. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2321-2329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336387>.

190. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013;119:285-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786786>.

191. Berger AC, Garcia M, Hoffman JP, et al. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2008;26:5918-5922. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029412>.

192. Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al. Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤ 90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e291-297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682806>.

193. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19- 9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2897-2902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782929>.

194. Humphris JL, Chang DK, Johns AL, et al. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241899>.

195. Montgomery RC, Hoffman JP, Riley LB, et al. Prediction of recurrence and survival by post-resection CA 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 1997;4:551-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9367020>.

196. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2014;16:430-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991810>.

197. Hess V, Glimelius B, Grawe P, et al. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008;9:132-138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249033>.

198. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, et al. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front Oncol* 2013;3:155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23785668>.

199. Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-

1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737382>.

200. Ishii H, Okada S, Sato T, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:279-283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9058159>.

201. Ko AH, Hwang J, Venook AP, et al. Serum CA19-9 response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving fixed-dose rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;93:195-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999098>.

202. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 2008;37:269-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815548>.

203. Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, et al. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987;47:5501-5503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3308077>.

204. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11016469>.

205. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375064>.

206. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14768653>.

207. Campisi A, Brancatelli G, Vullierme MP, et al. Are pancreatic calcifications specific for the diagnosis of chronic pancreatitis? A multidetector-row CT analysis. *Clin Radiol* 2009;64:903-911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664481>.

208. Kajiwarra M, Kojima M, Konishi M, et al. Autoimmune pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:449-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670850>.

209. Kalady MF, Peterson B, Baillie J, et al. Pancreatic duct strictures: identifying risk of malignancy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:581-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150064>.

210. Menges M, Lerch MM, Zeitz M. The double duct sign in patients with malignant and benign pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2000;52:74-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882966>.

211. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2670-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182992>.

212. Law R, Bronner M, Vogt D, Stevens T. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer. *Cleve Clin J Med* 2009;76:607-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19797461>.

213. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. *JOP* 2007;8:598-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17873466>.

214. Holmes BJ, Hruban RH, Wolfgang CL, Ali SZ. Fine needle aspirate of autoimmune pancreatitis (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis): cytomorphologic characteristics and clinical correlates. *Acta Cytol* 2012;56:228-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555522>.

215. Learn PA, Grossman EB, Do RK, et al. Pitfalls in avoiding operation for autoimmune pancreatitis. *Surgery* 2011;150:968-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893326>.

216. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003;237:853-858; discussion 858-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796582>.

217. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis, natural history and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:95-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350841>.

218. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236777>.

219. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. *Dig Dis Sci* 2014;59:1322-1329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385012>.

220. Ychou M, Conroy T, Seitz JF, et al. An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/ 5-fluorouracil every 2 weeks in patients with

advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2003;14:481-489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598357>

221. Conroy T, Paillot B, Francois E, et al. Irinotecan plus oxaliplatin and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study. *J Clin Oncol* 2005;23:1228-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718320>

222. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 Suppl):4516. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4516.

223. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561347>.

224. Peixoto RD, Ho M, Renouf DJ, et al. Eligibility of metastatic pancreatic cancer patients for first-line palliative intent nab-paclitaxel plus gemcitabine versus FOLFIRINOX. *Am J Clin Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844823>.

225. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level metaanalysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801-810. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160474>

226. Sadot E, Doussot A, O'Reilly EM, et al. FOLFIRINOX induction therapy for stage 3 pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3512-3521. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065868>.

227. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213101>.

228. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4057. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.4057

229. Stein SM, James ES, Deng Y, et al. Final analysis of a phase II study of modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;114:809-812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022826>

230. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-2413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>

231. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:267-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227978>

232. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-1481. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24104372>.

233. Mackey JR, Mani RS, Selner M, et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998;58:4349-4357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9766663>.

234. Farrell JJ, Elsaleh H, Garcia M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;136:187-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992248>.

235. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP, et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24301456>.

236. Liu ZQ, Han YC, Zhang X, et al. Prognostic value of human equilibrative nucleoside transporter1 in pancreatic cancer receiving gemcitabine-based chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475233>

237. Marechal R, Bachet JB, Mackey JR, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2012;143:664-674 e661-666. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705007>.

238. Saif M, Lee Y, Kim R. Harnessing gemcitabine metabolism: a step towards personalized medicine for pancreatic cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012;4:341-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23118809>.
239. Zhu Y, Qi M, Lao L, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 predicts survival in patients with pancreatic cancer treated with gemcitabine: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625353>
240. Bird NT, Elmasry M, Jones R, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabinebased chemotherapy. *Br J Surg* 2017;104:328-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199010>.
241. Ormanns S, Heinemann V, Raponi M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 is not predictive for gemcitabine efficacy in advanced pancreatic cancer: translational results from the AIO-PK0104 phase III study with the clone SP120 rabbit antibody. *Eur J Cancer* 2014;50:1891-1899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857044>
242. Sinn M, Riess H, Sinn BV, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 expression analysed by the clone SP 120 rabbit antibody is not predictive in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant gemcitabine - Results from the CONKO-001 trial. *Eur J Cancer* 2015;51:1546-1554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26049689>
243. Grunewald R, Abbruzzese JL, Tarassoff P, Plunkett W. Saturation of 2',2'-difluorodeoxycytidine 5'-triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;27:258-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1998982>
244. Tempero M, Plunkett W, Ruiz Van Haperen V, et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3402-3408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885837>
245. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3778-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581537>
246. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine refractory advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:481-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434988>.
247. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM, et al. The gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX) regimen for metastatic pancreatic cancer: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:167-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440727>.
248. Ko AH, Espinoza AM, Jones KA, et al. Optimizing the administration of fixed-dose rate gemcitabine plus capecitabine using an alternating week schedule: a dose finding and early efficacy study in advanced pancreatic and biliary carcinomas. *Am J Clin Oncol* 2012;35:411-417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552099>
249. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002;20:3270-3275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149301>
250. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia dell'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-910. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920457>
251. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010;28:1645-1651. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194854>.
252. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5513-5518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858379>
253. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008;8:82-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18373843>
254. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus

cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3946-3952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921047>

255. Heinemann V, Labianca R, Hinke A, Louvet C. Increased survival using platinum analog combined with gemcitabine as compared to single-agent gemcitabine in advanced pancreatic cancer: pooled analysis of two randomized trials, the GERCOR/GISCAD intergroup study and a German multicenter study. *Ann Oncol* 2007;18:1652-1659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660491>

256. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165>

257. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>

258. Reni M, Cordio S, Milandri C, et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:369-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925814>.

259. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004;22:3776-3783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365074>

260. Ciliberto D, Botta C, Correale P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2013;49:593-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22989511>

261. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? *World J Gastroenterol* 2012;18:4944-4958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002368>

262. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009;27:5506-5512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858396>

263. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006;95:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16909140>

264. Goncalves A, Gilabert M, Francois E, et al. BAYPAN study: a double-blind phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2799-2805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771827>

265. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4548-4554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969517>

266. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-1703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131140>

267. Chiorean EG, Von Hoff DD, Reni M, et al. CA19-9 decrease at 8 weeks as a predictor of overall survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2016;27:654-660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802160>

268. Ramanathan RK, Goldstein D, Korn RL, et al. Positron emission tomography response evaluation from a randomized phase III trial of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2016;27:648-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802153>

269. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). *Eur J Cancer* 2016;52:85-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655559>

270. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic

pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248>

271. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, et al. Prognostic factors of survival in a randomized phase III trial (MPACT) of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic pancreatic cancer. *Oncologist* 2015;20:143-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582141>

272. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32a:1135-1141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8758243>

273. Ma C, Bandukwala S, Burman D, et al. Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:3175-3183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674334>

274. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111:1132-1138. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072261>

275. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, et al. Prognostic impact of *BRCA1* pathogenic and *BRCA1/BRCA2* unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104:1004-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16047333>

276. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, et al. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res* 2009;11:R47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589159>

277. Oliver GR, Sugar E, Laheru D, Diaz LA. Family history of cancer and sensitivity to platinum chemotherapy in pancreatic adenocarcinoma [abstract]. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2010:180. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/2395-72>

278. Lowery MA, Kelsen DP, Stadler ZK, et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist* 2011;16:1397-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934105>

279. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677>

280. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010;28:3605-3610. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606093>

281. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010;28:3617-3622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20606091>

282. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:256-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306953>

283. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2231-2237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307500>

284. Aranda E, Manzano JL, Rivera F, et al. Phase II open-label study of erlotinib in combination with gemcitabine in unresectable and/or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: relationship between skin rash and survival (Pantar study). *Ann Oncol* 2012;23:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156621>

285. Stepanski EJ, Reyes C, Walker MS, et al. The association of rash severity with overall survival: findings from patients receiving erlotinib for pancreatic cancer in the community setting. *Pancreas* 2013;42:32-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699203>

286. Lee HS, Chung MJ, Park JY, et al. A randomized, multicenter, phase III study of gemcitabine combined with capecitabine versus gemcitabine alone as first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072706>

287. Li Q, Yan H, Liu W, et al. Efficacy and safety of gemcitabine/fluorouracil combination therapy in

the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e104346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093849>

288. De Jesus-Acosta A, Oliver GR, Blackford A, et al. A multicenter analysis of GTX chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:415-424. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800112>

289. Petrioli R, Roviello G, Fiaschi AI, et al. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a randomized phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:683-690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618415>

290. Trouilloud I, Dupont-Gossard AC, Malka D, et al. Fixed-dose rate gemcitabine alone or alternating with FOLFIRI.3 (irinotecan, leucovorin and fluorouracil) in the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: an AGEO randomised phase II study (FIRGEM). *Eur J Cancer* 2014;50:3116-3124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454414>

291. Yanagimoto H, Ishii H, Nakai Y, et al. Improved survival with combined gemcitabine and S-1 for locally advanced pancreatic cancer: pooled analysis of three randomized studies. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:761-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925464>

292. Li Y, Sun J, Jiang Z, et al. Gemcitabine and S-1 combination chemotherapy versus gemcitabine alone for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials in Asia. *J Chemother* 2015;27:227-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25790948>

293. Yamaue H, Shimizu A, Hagiwara Y, et al. Multicenter, randomized, open-label phase II study comparing S-1 alternate-day oral therapy with the standard daily regimen as a first-line treatment in patients with unresectable advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:813-823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251282>

294. Boeck S, Vehling-Kaiser U, Walschmidt D, et al. Erlotinib 150 mg daily plus chemotherapy in advanced pancreatic cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, cross-over phase III trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie'. *Anticancer Drugs* 2010;21:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770635>

295. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:160-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773165>

296. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47:1676-1681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565490>

297. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2008;113:2046-2052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532>

298. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366685>

299. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31157963>

300. Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, et al. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24:1972-1979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670093>

301. Maisey N, Chau I, Cunningham D, et al. Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3130-3136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118027>

302. Chiorean EG, Von Hoff DD, Tabernero J, et al. Second-line therapy after nab-paclitaxel plus gemcitabine or after gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2016;115:e13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27657342>

303. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al. A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl):4508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4508

304. Saif MW. New developments in the treatment of pancreatic cancer. Highlights from the "44th ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. May 30 - June 3, 2008. *JOP* 2008;9:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648128>

305. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456>
306. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for secondline advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621395>
307. Uccello M, Moschetta M, Arkenau HT. Second-line combination therapies in pancreatic cancer: where are we now? *J Clin Oncol* 2017;Jco2016710921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28113022>
308. Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:516-522. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978579>.
309. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26615328>
310. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al. Updated overall survival (OS) analysis of NAPOLI-1: Phase 3 study of nanoliposomal irinotecan (nal-IRI, MM-398), with or without 5-fluorouracil and leucovorin (5- FU/LV), vs 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer (mPAC) previously treated with gemcitabine (gem)-based therapy. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:4126. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.4126
311. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1658-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826418>
312. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. *World J Gastroenterol* 2012;18:4533-4541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22969226>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435778/pdf/WJG-18-4533.pdf>.
313. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576338>
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-012-1875-1>
314. Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut* 2013;62:751-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773551>
315. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:1490-1492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348216>
316. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>
317. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
318. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>
319. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>
320. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approveslarotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions>. Accessed
321. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>
322. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at:

<https://www.fda.gov/drugs/resourcesinformation-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumorsand-ros-1-nslcl>. Accessed

323. Demetri GD P-AL, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumors: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001 [Abstract LBA17] [abstract]. Presented at the ESMO Congress

324. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>

325. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259930>

326. Chang DT, Schellenberg D, Shen J, et al. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 2009;115:665-672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117351>

327. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562768>.

328. Herman JM, Koong AC. Stereotactic body radiation therapy: a new standard option for pancreatic cancer? *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1489-1493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25313185>.

329. Rwigema JC, Parikh SD, Heron DE, et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 2011;34:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308870>

330. Tozzi A, Comito T, Alongi F, et al. CIITT in unresectable advanced pancreatic cancer: preliminary results of a mono-institutional experience. *Radiat Oncol* 2013;8:148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799996>

331. Wild AT, Hiniker SM, Chang DT, et al. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions. *J Gastrointest Oncol* 2013;4:343-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294505>

332. Moningi S, Marciscano AE, Rosati LM, et al. Stereotactic body radiation therapy in pancreatic cancer: the new frontier. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:1461-1475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25183386>.

333. Rosati LM, Herman JM. Role of stereotactic body radiotherapy in the treatment of elderly and poor performance status patients with pancreatic cancer. *J Oncol Pract* 2017;13:157-166. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282277>

334. Zhong J, Patel K, Switchenko J, et al. Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. *Cancer* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493288>

335. Rao AD, Sugar EA, Chang DT, et al. Patient-reported outcomes of a multicenter phase 2 study investigating gemcitabine and stereotactic body radiation therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Pract Radiat Oncol* 2016;6:417-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552809>

336. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, et al. Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:571-579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867885>

337. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4015380>

338. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-1710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7284971>

339. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615932>

340. Smeenk HG, van Eijck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of

- EORTC trial 40891. Ann Surg 2007;246:734-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968163>
341. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1019-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319412>.
342. Garofalo MC, Abrams RA, Regine WF. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: no 'definite' standard. Oncology 2007;21:726-730. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/61708>
343. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. Ann Surg Oncol 2011;18:1319- 1326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499862>
344. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028824>
345. Crane CH, Ben-Josef E, Small W. Chemotherapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:2713-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218575>
346. Koshy MC, Landry JC, Cavanaugh SX, et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:965-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752874>
347. Morris SL, Beasley M, Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:2713-2715; author reply 2713-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215490>.
348. Van Laethem JL, Hammel P, Mornex F, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiotherapy after curative resection for pancreatic cancer: a randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR phase II study. J Clin Oncol 2010;28:4450- 4456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837948>
349. Schmidt J, Abel U, Debus J, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon Alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 2012;30:4077-4083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008325>
350. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? Pancreatology 2012;12:162-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487527>
351. Liao WC, Chien KL, Lin YL, et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network metaanalysis. Lancet Oncol 2013;14:1095-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035532>
352. Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the national cancer data base. Ann Surg Oncol 2013;20:3634-3642. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23771249>
353. Morganti AG, Falconi M, van Stiphout RG, et al. Multi-institutional pooled analysis on adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;911-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220717>
354. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. Ann Surg 2001;234:758-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729382>
355. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracilbased adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. J Clin Oncol 2008;26:3503-3510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640931>.
356. Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). J Clin Oncol 2008;26:3511-3516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640932>
357. Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. Ann Surg Oncol 2010;17:981-990. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20087786>
358. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, et al. Influence of resection margins and treatment on

survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2008;143:75-83; discussion 83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209156>

359. Redmond KJ, Wolfgang CL, Sugar EA, et al. Adjuvant chemoradiation therapy for adenocarcinoma of the distal pancreas. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3112-3119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20680697>

360. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-1381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812554>

361. Kim R, Saif MW. Is there an optimal neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer? *JOP* 2007;8:279-288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495356>

362. Chen Y, Sun XJ, Jiang TH, Mao AW. Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7461-7471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259979>

363. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293-1302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11955742>.

364. Blackstock AW, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:107-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361643>.

365. Girard N, Mornex F, Bossard N, et al. Estimating optimal dose of twice-weekly gemcitabine for concurrent chemoradiotherapy in unresectable pancreatic carcinoma: mature results of GEMRT-01 Phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1426-1432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056351>

366. Murphy JD, Adusumilli S, Griffith KA, et al. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:801-808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379445>

367. Shibuya K, Oya N, Fujii T, et al. Phase II study of radiation therapy combined with weekly low-dose gemcitabine for locally advanced, unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;34:115-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065850>

368. Loehrer PJ, Sr., Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4105-4112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969502>

369. Huang J, Robertson JM, Margolis J, et al. Long-term results of full-dose gemcitabine with radiation therapy compared to 5-fluorouracil with radiation therapy for locally advanced pancreas cancer. *Radiother Oncol* 2011;99:114-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621866>

370. Zhu CP, Shi J, Chen YX, et al. Gemcitabine in the chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a metaanalysis. *Radiother Oncol* 2011;99:108-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571383>

371. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:317-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474363>

372. Hurt CN, Mukherjee S, Bridgewater J, et al. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:810-818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26530749>

373. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:751-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2898536>.

374. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:373-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973648>

375. Brunner TB, Grabenbauer GG, Kastl S, et al. Preoperative chemoradiation in locally advanced pancreatic carcinoma: a phase II study. *Onkologie* 2000;23:436-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11441238>

376. Macchia G, Valentini V, Mattiucci GC, et al. Preoperative chemoradiation and intra-operative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Tumori* 2007;93:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455872>

377. Thomas CR, Jr., Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-fluorouracil, and split-course radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). *Am J Clin Oncol* 1997;20:161-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124192>
378. Cinar P, Ko AH. Evolving treatment options for locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:167-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586078>.
379. Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? *J Clin Oncol* 2011;29:4066-4068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969514>.
380. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008;19:1592-1599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467316>
381. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:735-742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20171803>
382. Yang W, Reznik R, Fraass BA, et al. Dosimetric evaluation of simultaneous integrated boost during stereotactic body radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Dosim* 2015;40:47-52. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445989>
383. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007;25:326-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235048>
384. Huguet F, Girard N, Guerche CS-E, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:2269-2277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307501>
385. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, et al. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007;110:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538975>.
386. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017;116:1264-1270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376080>
387. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1844-1853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139057>
388. Herman JM, Chang DT, Goodman KA, et al. Phase 2 multiinstitutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121:1128-1137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538019>
389. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C, et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:181-188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549517>
390. Bai YR, Wu GH, Guo WJ, et al. Intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: results of feasibility study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2561-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14606097>
391. Combs SE, Habermehl D, Kessel K, et al. Intensity modulated radiotherapy as neoadjuvant chemoradiation for the treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. Outcome analysis and comparison with a 3D-treated patient cohort. *Strahlenther Onkol* 2013;189:738-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896630>
392. Crane CH, Antolak JA, Rosen, II, et al. Phase I study of concomitant gemcitabine and IMRT for patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540024>
393. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:445-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145161>

394. Spalding AC, Jee K-W, Vineberg K, et al. Potential for doseescalation and reduction of risk in pancreatic cancer using IMRT optimization with lexicographic ordering and gEUD-based cost functions. *Med Phys* 2007;34:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388169>
395. Bittner MI, Grosu AL, Brunner TB. Comparison of toxicity after IMRT and 3D-conformal radiotherapy for patients with pancreatic cancer - a systematic review. *Radiother Oncol* 2015;114:117-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497876>
396. Yovino S, Poppe M, Jabbour S, et al. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:158-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399035>
397. Gunderson LL, Martin JK, Kvols LK, et al. Intraoperative and external beam irradiation +/- 5-FU for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:319-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3104244>
398. Gunderson LL, Martin JK, Jr., Earle JD, et al. Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo pilot experience. *Mayo Clin Proc* 1984;59:691-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6482514>
399. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995;13:2764-2768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595736>
400. Roldan GE, Gunderson LL, Nagorney DM, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;61:1110-1116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342371>
401. Ashman JB, Moss AA, Rule WG, et al. Preoperative chemoradiation and IOERT for unresectable or borderline resectable pancreas cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013;4:352-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24294506>
402. Cai S, Hong TS, Goldberg SI, et al. Updated long-term outcomes and prognostic factors for patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer treated with intraoperative radiotherapy at the Massachusetts General Hospital, 1978 to 2010. *Cancer* 2013;119:4196-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24006012>
403. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e507-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445002>
404. Palta M, Willett C, Czito B. The role of intraoperative radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:126-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635869>
405. Zimmermann FB, Jeremic B, Lersch C, et al. Dose escalation of concurrent hypofractionated radiotherapy and continuous infusion 5-FU chemotherapy in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 2005;52:246-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15783041>
406. Faris JE, Blaszkowsky LS, McDermott S, et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. *Oncologist* 2013;18:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657686>
407. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13129554>
408. Bickenbach KA, Gonen M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1663-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130621>
409. Habermehl D, Kessel K, Welzel T, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385572>
410. Kadera BE, Sunjaya DB, Isacoff WH, et al. Locally advanced pancreatic cancer: association between prolonged preoperative treatment and lymph-node negativity and overall survival. *JAMA Surg* 2014;149:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306217>
411. Massucco P, Capussotti L, Magnino A, et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955382>
412. Mondo EL, Noel MS, Katz AW, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: treatment with neoadjuvant leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin and assessment of surgical resectability. *J Clin Oncol* 2013;31:e37-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233707>

413. Mornex F, Girard N, Delperio J-R, Partensky C. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer--part I: neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:226-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183476>
414. Quiros RM, Brown KM, Hoffman JP. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer. *Cancer Invest* 2007;25:267-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612937>
415. White RR, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Neoadjuvant chemoradiation for localized adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2001;8:758-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776488>
416. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Buschenfelde C, et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010;7:e1000267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20422030>
417. Mansson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, et al. Safety and preliminary efficacy of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2014;34:289-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403476>
418. Martin RC, 2nd, Kwon D, Chalikonda S, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg* 2015;262:486-494; discussion 492-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26258317>
419. Martin RC, 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2012;215:361-369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726894>
420. Jenks S. Shock therapy for late-stage pancreatic cancer gets closer look. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djw159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257026>
421. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004;363:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051286>
422. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987;60:2284-2303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3326653>
423. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358-365. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632096>
424. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-1081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823433>
425. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129987>
426. Allison DC, Piantadosi S, Hruban RH, et al. DNA content and other factors associated with ten-year survival after resection of pancreatic carcinoma. *J Surg Oncol* 1998;67:151-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9530884>
427. Howard TJ, Krug JE, Yu J, et al. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1338-1345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17175452>
428. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307091>
429. Bilimoria KY, Talamonti MS, Sener SF, et al. Effect of hospital volume on margin status after pancreaticoduodenectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2008;207:510-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926452>
430. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-1210; discussion 1210-1191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114007>
431. Zervos EE, Rosemurgy AS, Al-Saif O, Durkin AJ. Surgical management of early-stage pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004;11:23-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749620>
432. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1751-1756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390900>
433. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus

statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856119>

434. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours* (ed 7th): John Wiley & Sons; 2009

435. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1035-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865597>

436. Katz MH, Marsh R, Herman JM, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: need for standardization and methods for optimal clinical trial design. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2787-2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435609>

437. Petrucciani N, Nigri G, Debs T, et al. Frozen section analysis of the pancreatic margin during pancreaticoduodenectomy for cancer: Does extending the resection to obtain a secondary R0 provide a survival benefit? Results of a systematic review. *Pancreatology* 2016;16:1037-1043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697467>

438. Talamonti M. Borderline resectable pancreatic cancer: a new classification for an old challenge. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1019-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16865593>

439. Gumbs AA, Rodriguez Rivera AM, Milone L, Hoffman JP. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: a review of 285 published cases. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1335-1341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21207166>

440. Venkat R, Edil BH, Schulick RD, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy is associated with significantly less overall morbidity compared to the open technique: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012;255:1048-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511003>

441. Nakeeb A, Lillemoe KD, Grosfeld JL. Surgical techniques for pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004;59:151-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15238889>

442. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, et al. Pancreatic cancer. *Curr Probl Cancer* 2002;26:176-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399802>.

443. Baque P, Iannelli A, Delotte J, et al. Division of the right posterior attachments of the head of the pancreas with a linear stapler during pancreaticoduodenectomy: vascular and oncological considerations based on an anatomical cadaver-based study. *Surg Radiol Anat* 2009;31:13-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712270>

444. Evans DB, Pisters PW. Novel applications of endo GIA linear staplers during pancreaticoduodenectomy and total pancreatectomy. *Am J Surg* 2003;185:606-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781900>

445. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996;224:342-347; discussion 347-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813262>

446. Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1106-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16966029>

447. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585381>

448. Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1399-1406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320285>

449. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg* 2011;254:882-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22064622>

450. Worni M, Castleberry AW, Clary BM, et al. Concomitant vascular reconstruction during pancreatectomy for malignant disease: a propensity score-adjusted, population-based trend analysis involving 10 206 patients. *Arch Surg* 2012;1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23247767>

451. Christein JD, Kendrick ML, Iqbal CW, et al. Distal pancreatectomy for resectable adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2005;9:922-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137585>

452. Shoup M, Conlon KC, Klimstra D, Brennan MF. Is extended resection for adenocarcinoma of the body or tail of the pancreas justified? *J Gastrointest Surg* 2003;7:946-952; discussion 952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675703>

453. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007;204:244-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17254928>.
454. Mehrabi A, Hafezi M, Arvin J, et al. A systematic review and metaanalysis of laparoscopic versus open distal pancreatectomy for benign and malignant lesions of the pancreas: it's time to randomize. *Surgery* 2015;157:45-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482464>
455. Stauffer JA, Rosales-Velderrain A, Goldberg RF, et al. Comparison of open with laparoscopic distal pancreatectomy: a single institution's transition over a 7-year period. *HPB (Oxford)* 2013;15:149-155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297726>
456. Pericleous S, Middleton N, McKay SC, et al. Systematic review and meta-analysis of case-matched studies comparing open and laparoscopic distal pancreatectomy: is it a safe procedure? *Pancreas* 2012;41:993-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836858>
457. Tran Cao HS, Lopez N, Chang DC, et al. Improved perioperative outcomes with minimally invasive distal pancreatectomy: results from a population-based analysis. *JAMA Surg* 2014;149:237-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402232>
458. Hirono S, Kawai M, Okada K, et al. Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. *Surgery* 2016;159:426-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26253244>
459. Strasberg SM, Sanchez LA, Hawkins WG, et al. Resection of tumors of the neck of the pancreas with venous invasion: the "Whipple at the Splenic Artery (WATSA)" procedure. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1048-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399270>
460. Fortner JG. Regional pancreatectomy for cancer of the pancreas, ampulla, and other related sites. Tumor staging and results. *Ann Surg* 1984;199:418-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712317>
461. Fuhrman GM, Leach SD, Staley CA, et al. Rationale for en bloc vein resection in the treatment of pancreatic adenocarcinoma adherent to the superior mesenteric-portal vein confluence. Pancreatic Tumor Study Group. *Ann Surg* 1996;223:154-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597509>
462. Leach SD, Lee JE, Charnsangavej C, et al. Survival following pancreaticoduodenectomy with resection of the superior mesentericportal vein confluence for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Br J Surg* 1998;85:611-617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635805>
463. Clavien PA, Rudiger HA. A simple technique of portal vein resection and reconstruction during pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 1999;189:629-634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10589601>
464. Launois B, Stasik C, Bardaxoglou E, et al. Who benefits from portal vein resection during pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *World J Surg* 1999;23:926-929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10449822>
465. Taschieri AM, Elli M, Rovati M, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors invading the spleno-mesenteric-portal vessels. An Italian Multicenter Survey. *Hepatogastroenterology* 1999;46:492-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228849>
466. van Geenen RC, ten Kate FJ, de Wit LT, et al. Segmental resection and wedge excision of the portal or superior mesenteric vein during pancreatoduodenectomy. *Surgery* 2001;129:158-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174708>
467. Yu XZ, Li J, Fu DL, et al. Benefit from synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreaticoduodenectomy for cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:371-378. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560302>
468. Kelly KJ, Winslow E, Kooby D, et al. Vein involvement during pancreaticoduodenectomy: is there a need for redefinition of "borderline resectable disease"? *J Gastrointest Surg* 2013;17:1209-1217; discussion 1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620151>
469. Traverso LW, Longmire WP, Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959-962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/653575>
470. Huttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:Cd006053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905229>
471. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7574936>.

472. Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643139>
473. Wolfgang CL, Pawlik TM. Pancreaticoduodenectomy: time to change our approach? *Lancet Oncol* 2013;14:573-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643140>
474. Hallet J, Zih FS, Deobald RG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB (Oxford)* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040921>
475. Gomez T, Palomares A, Serradilla M, Tejedor L. Reconstruction after pancreatoduodenectomy: Pancreatojejunostomy vs pancreatogastrostomy. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:369-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232462>
476. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial. *Surgery* 2003;134:766-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14639354>
477. Sikora SS, Posner MC. Management of the pancreatic stump following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1995;82:1590-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8548218>
478. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002;194:746-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081065>
479. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1280-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17114014>
480. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997;226:632-641. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389397>
481. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973392>
482. Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med* 2014;370:2014-2022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849084>
483. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531229>
484. Cubilla AL, Fortner J, Fitzgerald PJ. Lymph node involvement in carcinoma of the head of the pancreas area. *Cancer* 1978;41:880-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638975>
485. Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Lymphatic and local spread of T1 and T2 pancreatic cancer. A study of autopsy material. *Ann Surg* 1986;204:65-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3015059>
486. Glanemann M, Shi B, Liang F, et al. Surgical strategies for treatment of malignant pancreatic tumors: extended, standard or local surgery? *World J Surg Oncol* 2008;6:123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014474>
487. Pisters P, Brennan M. Regional lymph node dissection for pancreatic adenocarcinoma. In: Evans D, Pisters P, Abbruzzese J, eds., eds. *Pancreatic Cancer*. New York: Springer-Verlag; 2002:139-151
488. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790340>
489. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg* 1999;229:613-622; discussion 622- 614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235519>
490. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma--part 3:

update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1191-1204; discussion 1204-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16332474>

491. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* 2002;236:355-366; discussion 366-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12192322>

492. Nimura Y, Nagino M, Takao S, et al. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22038501>

493. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265- 273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318801>

494. Sun J, Yang Y, Wang X, et al. Meta-analysis of the Efficacies of Extended and Standard Pancreatoduodenectomy for Ductal Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *World J Surg* 2014;38:2708-2715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912627>

495. Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;156:591-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25061003>.

496. Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg* 2008;12:651- 656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085343>

497. Shrikhande SV, Barreto SG. Extended pancreatic resections and lymphadenectomy: An appraisal of the current evidence. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160848>

498. Cordera F, Arciero CA, Li T, et al. Significance of common hepatic artery lymph node metastases during pancreaticoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2330-2336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492334>

499. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T, Kosuge T. The role of paraaortic lymph node involvement on early recurrence and survival after macroscopic curative resection with extended lymphadenectomy for pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;203:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931307>.

500. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999;23:164-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9880426>

501. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality. *Am J Surg* 1977;133:480-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/848682>

502. Lerut JP, Gianello PR, Otte JB, Kestens PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984;199:432-437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712319>

503. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al. Efficacy of preoperative biliary tract decompression in patients with obstructive jaundice. *Arch Surg* 1984;119:703-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6428380>

504. Hatfield AR, Tobias R, Terblanche J, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1982;2:896-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6126752>

505. Heslin MJ, Brooks AD, Hochwald SN, et al. A preoperative biliary stent is associated with increased complications after pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 1998;133:149-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9484726>

506. Lai EC, Mok FP, Fan ST, et al. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994;81:1195-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7741850>

507. McPherson GA, Benjamin IS, Hodgson HJ, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:371-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6372935>

508. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, et al. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Ann Surg* 1985;201:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2986562>

509. Thomas JH, Connor CS, Pierce GE, et al. Effect of biliary decompression on morbidity and mortality of pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 1984;148:727-731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6439064>
510. Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C, et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1168-1173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545711>
511. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234:47-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420482>
512. Aadam AA, Evans DB, Khan A, et al. Efficacy and safety of selfexpandable metal stents for biliary decompression in patients receiving neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:67-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483859>
513. Mullen JT, Lee JH, Gomez HF, et al. Pancreaticoduodenectomy after placement of endobiliary metal stents. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1094-1104; discussion 1104-1095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269380>
514. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3487-3495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640929>.
515. Varadhachary GR, Wolff RA. The war on pancreatic cancer: are we gaining ground? *Oncology* 2011;24:1335-1336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294479>
516. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous palliation of pancreatic head cancer: randomized comparison of ePTFE/FEP-covered versus uncovered nitinol biliary stents. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;34:352-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467870>
517. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:915-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034892>.
518. Chun HJ, Kim ES, Hyun JJ, et al. Gastrointestinal and biliary stents. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:234-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136988>
519. Ho H, Mahajan A, Gosain S, et al. Management of complications associated with partially covered biliary metal stents. *Dig Dis Sci* 2010;55:516-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267200>
520. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010;72:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034891>
521. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7487211>
522. Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, Cameron JL. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995;221:43-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826160>
523. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003;237:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12677147>
524. Imperato PJ, Nenner RP, Starr HA, et al. The effects of regionalization on clinical outcomes for a high risk surgical procedure: a study of the Whipple procedure in New York State. *Am J Med Qual* 1996;11:193-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972936>
525. Rosemurgy AS, Bloomston M, Serafini FM, et al. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy determines length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2001;5:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309644>
526. Sosa JA, Bowman HM, Gordon TA, et al. Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1998;228:429-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742926>
527. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088073>
528. Simunovic M, To T, Theriault M, Langer B. Relation between hospital surgical volume and outcome for pancreatic resection for neoplasm in a publicly funded health care system. *CMAJ* 1999;160:643-

648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101998>

529. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, et al. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005;242:781-788, discussion 788-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327488>

530. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;125:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10076608>

531. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>

532. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Multimodality therapy for pancreatic cancer in the U.S.: utilization, outcomes, and the effect of hospital volume. *Cancer* 2007;110:1227-1234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654662>

533. La Torre M, Nigri G, Ferrari L, et al. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2012;78:225-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22369834>

534. Hyder O, Dodson RM, Nathan H, et al. Influence of patient, physician, and hospital factors on 30-day readmission following pancreatoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg* 2013;148:1095-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108580>

535. Verbeke CS. Resection margins and R1 rates in pancreatic cancer-- are we there yet? *Histopathology* 2008;52:787-796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18081813>

536. Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. In: Pathologists CoA ed. *Cancer Protocol Templates*; 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-pancreasexo-16protocol-3400.pdf>.

537. Gebhardt C, Meyer W, Reichel M, Wunsch PH. Prognostic factors in the operative treatment of ductal pancreatic carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:14-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664114>

538. Mitsunaga S, Hasebe T, Iwasaki M, et al. Important prognostic histological parameters for patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Cancer Sci* 2005;96:858-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16367904>

539. Elshaer M, Gravante G, Kosmin M, et al. A systematic review of the prognostic value of lymph node ratio, number of positive nodes and total nodes examined in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:101-106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27869496>

540. Tang LH, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. 2013. Available at: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/PancreasEndo_13protocol_3201.pdf

541. Huebner M, Kendrick M, Reid-Lombardo KM, et al. Number of lymph nodes evaluated: prognostic value in pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012;16:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421988>

542. Opfermann KJ, Wahlquist AE, Garrett-Mayer E, et al. Adjuvant radiotherapy and lymph node status for pancreatic cancer: results of a study from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry Data. *Am J Clin Oncol* 2014;37:112-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211221>

543. Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2013;17:257-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23229885>.

544. Ashfaq A, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Nodal counts and lymph node ratio impact survival after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916590>.

545. John BJ, Naik P, Ironside A, et al. Redefining the R1 resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: tumour lymph nodal burden and lymph node ratio are the only prognostic factors associated with survival. *HPB (Oxford)* 2013;15:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458477>.

546. Robinson SM, Rahman A, Haugk B, et al. Metastatic lymph node ratio as an important prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22317758>

547. Shamseddine AI, Mukherji D, Melki C, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor after resection of periampullary malignancies: data from a tertiary referral center in the middle East. *Am J Clin Oncol* 2014;37:13-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111358>
548. Wentz SC, Zhao ZG, Shyr Y, et al. Lymph node ratio and preoperative CA 19-9 levels predict overall survival and recurrence-free survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:207-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444312>
549. Classification of pancreatic cancer (ed 2). Tokyo: Kanehara, Japan Pancreas Society 2003
550. Campbell F, Foulis AK, Verbeke CC. Dataset for the histopathological reporting of carcinomas of the pancreas, ampulla of Vater and common bile duct. The Royal College of Pathologists 2010. Available at: <http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/D/datasethistopathologicalreportingcarcinomasmay10.pdf>
551. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the Pancreas: Afip Atlas of Tumor Pathology; 4th Series Fascicle 6: American Registry of Pathology; Armed Forces Institutes of Pathology; 2007
552. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Ann Surg* 2013;257:731-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968073>
553. Frampton AE, Gall TM, Krell J, et al. Is there a 'margin' for error in pancreatic cancer surgery? *Future Oncol* 2013;9:31-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23252561>
554. Gnerlich JL, Luka SR, Deshpande AD, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2012;147:753-760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911074>
555. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)* 2014;16:20-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23464850>
556. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al. CONKO-005: Adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks--A prospective randomized phase III study. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:4007. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4007
557. Postlewait LM, Ethun CG, Kooby DA, et al. Combination gemcitabine/cisplatin therapy and ERCC1 expression for resected pancreatic adenocarcinoma: Results of a Phase II prospective trial. *J Surg Oncol* 2016;114:336-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27501338>
558. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014;32:504-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419109>
559. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, openlabel, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 2016;388:248-257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265347>
560. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:LBA4001-LBA4001. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA4001
561. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>
562. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>
563. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>
564. Reni M. Neoadjuvant treatment for resectable pancreatic cancer: time for phase III testing? *World J Gastroenterol* 2010;16:4883-4887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954273>
565. Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A case-matched analysis. *HPB (Oxford)* 2013;15:574-580. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23458208>

566. Lim KH, Chung E, Khan A, et al. Neoadjuvant therapy of pancreatic cancer: the emerging paradigm? *Oncologist* 2012;17:192-200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22250057>

567. Cloyd JM, Crane CH, Koay EJ, et al. Impact of hypofractionated and standard fractionated chemoradiation before pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243381>

568. Le Scodan R, Mornex F, Girard N, et al. Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 2009;20:1387-1396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502533>

569. Dholakia AS, Hacker-Prietz A, Wild AT, et al. Resection of borderline resectable pancreatic cancer after neoadjuvant chemoradiation does not depend on improved radiographic appearance of tumor-vessel relationships. *J Radiat Oncol* 2013;2:413-425. Available at: <http://citations.springer.com/item?doi=10.1007/s13566-013-0115-6>

570. Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators. *Cancer* 2012;118:5749-5756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22605518>

571. Esnaola NF, Chaudhary UB, O'Brien P, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:837-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606850>.

572. Festa V, Andriulli A, Valvano MR, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a meta-analytical evaluation of prospective studies. *Jop* 2013;14:618-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216547>

573. Kim EJ, Ben-Josef E, Herman JM, et al. A multi-institutional phase 2 study of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin with radiation therapy in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2013;119:2692-2700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720019>

574. Landry J, Catalano PJ, Staley C, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus radiotherapy versus gemcitabine, 5-fluorouracil, and cisplatin followed by radiotherapy and 5-fluorouracil for patients with locally advanced, potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2010;101:587-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20461765>

575. Marti JL, Hochster HS, Hiotis SP, et al. Phase I/II trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy and surgery for locoregionally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3521-3531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18830756>

576. Van Buren G, 2nd, Ramanathan RK, Krasinskas AM, et al. Phase II study of induction fixed-dose rate gemcitabine and bevacizumab followed by 30 Gy radiotherapy as preoperative treatment for potentially resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3787-3793. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904005>

577. Katz MH, Shi Q, Ahmad SA, et al. Preoperative modified FOLFIRINOX treatment followed by capecitabine-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer: Alliance for Clinical Trials in Oncology Trial A021101. *JAMA Surg* 2016:e161137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275632>

578. Katz MH, Crane CH, Varadhachary G. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2014;24:105-112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24635867>

579. McClaine RJ, Lowy AM, Sussman JJ, et al. Neoadjuvant therapy may lead to successful surgical resection and improved survival in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2010;12:73-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495649>

580. Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, et al. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:619-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21213060>

581. Laurence JM, Tran PD, Morarji K, et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2059-2069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913045>

582. Christians KK, Tsai S, Mahmoud A, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreas cancer: a new treatment paradigm? *Oncologist* 2014;19:266-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569947>

583. Tinchon C, Hubmann E, Pichler A, et al. Safety and efficacy of neoadjuvant FOLFIRINOX

treatment in a series of patients with borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2013;52:1231-1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23445338>

584. Kim SS, Nakakura EK, Wang ZJ, et al. Preoperative FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic cancer: Is radiation necessary in the modern era of chemotherapy? *J Surg Oncol* 2016;114:587-596. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444658>

585. Mellon EA, Hoffer SE, Springett GM, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2015;54:979-985. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25734581>.

586. Mokdad AA, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621388>

587. Artinyan A, Anaya DA, McKenzie S, et al. Neoadjuvant therapy is associated with improved survival in resectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2011;117:2044-2049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523715>

588. Breslin TM, Hess KR, Harbison DB, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the pancreas: treatment variables and survival duration. *Ann Surg Oncol* 2001;8:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258776>

589. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992;127:1335-1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359851>

590. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26:3496-3502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640930>

591. Hoffman JP, Weese JL, Solin LJ, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818001>

592. Hoffman JP, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:317-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440759>

593. Palmer DH, Stocken DD, Hewitt H, et al. A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2088-2096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453298>

594. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-937. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060530>

595. Talamonti MS, Small W, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13:150-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418882>.

596. Abbott DE, Tzeng CW, Merkow RP, et al. The cost-effectiveness of neoadjuvant chemoradiation is superior to a surgery-first approach in the treatment of pancreatic head adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20 Suppl 3:S500-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397153>

597. Palta M, Willett C, Czito B. Role of radiation therapy in patients with resectable pancreatic cancer. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:715-721, 727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21874833>

598. Takahashi H, Ogawa H, Ohigashi H, et al. Preoperative chemoradiation reduces the risk of pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Surgery* 2011;150:547-556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621236>

599. Andriulli A, Festa V, Botteri E, et al. Neoadjuvant/preoperative gemcitabine for patients with localized pancreatic cancer: a metaanalysis of prospective studies. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1644-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012027>

600. Chua TC, Saxena A. Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: a review of current results. *Surg Oncol* 2011;20:e161-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21704510>.

601. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2001;5:121-130.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331473>.

602. Golcher H, Brunner TB, Witzigmann H, et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with gemcitabine/cisplatin and surgery versus immediate surgery in resectable pancreatic cancer : Results of the first prospective randomized phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2014. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252602>

603. Tachezy M, Gebauer F, Petersen C, et al. Sequential neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) followed by curative surgery vs. primary surgery alone for resectable, non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: NEOPA- a randomized multicenter phase III study (NCT01900327, DRKS00003893, ISRCTN82191749). *BMC Cancer* 2014;14:411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906700>

604. Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME, Whalen GF. Rational followup after curative cancer resection. *J Clin Oncol* 2013;31:1130-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358986>.

605. Tzeng CW, Fleming JB, Lee JE, et al. Yield of clinical and radiographic surveillance in patients with resected pancreatic adenocarcinoma following multimodal therapy. *HPB (Oxford)* 2012;14:365-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568412>

606. Tzeng CW, Abbott DE, Cantor SB, et al. Frequency and intensity of postoperative surveillance after curative treatment of pancreatic cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2197-2203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408126>

607. Witkowski ER, Smith JK, Ragulin-Coyne E, et al. Is it worth looking? Abdominal imaging after pancreatic cancer resection: a national study. *J Gastrointest Surg* 2012;16:121-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21972054>

608. Tempero MA, Berlin J, Ducreux M, et al. Pancreatic cancer treatment and research: an international expert panel discussion. *Ann Oncol* 2011;22:1500-1506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199884>

609. Zhou Y, Song A, Wu L, et al. Second pancreatectomy for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas: A pooled analysis. *Pancreatology* 2016;16:1124-1128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717684>

610. Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:836-847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194760>

611. Meyers MO, Meszoely IM, Hoffman JP, et al. Is reporting of recurrence data important in pancreatic cancer? *Ann Surg Oncol* 2004;11:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993026>

612. Arnaoutakis GJ, Rangachari D, Laheru DA, et al. Pulmonary resection for isolated pancreatic adenocarcinoma metastasis: an analysis of outcomes and survival. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1611- 1617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21725701>

613. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005;85:359-371. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15833477>

614. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2006;63:986-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733114>

615. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625598>.

616. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1713-1722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042190>

617. Maire F, Hammel P, Ponsot P, et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. *Am J Gastroenterol* 2006;101:735-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16635221>

618. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493479>

619. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894-902; discussion 902-895. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631226>

620. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1993;217:447-455; discussion 456-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683868>

621. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3541-3546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844506>

622. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1092-1099. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14996778>

623. Jeurnink SM, Polinder S, Steyerberg EW, et al. Cost comparison of gastrojejunostomy versus duodenal stent placement for malignant gastric outlet obstruction. *J Gastroenterol* 2010;45:537-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033227>

624. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474082>

625. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007;7:18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17559659>

626. Gurusamy KS, Kumar S, Davidson BR. Prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450583>

627. Gao L, Yang YJ, Xu HY, et al. A randomized clinical trial of nerve block to manage end-stage pancreatic cancerous pain. *Tumour Biol* 2014;35:2297-2301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24163058>

628. Zhong W, Yu Z, Zeng JX, et al. Celiac plexus block for treatment of pain associated with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pain Pract* 2014;14:43-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682788>

629. Lavu H, Lengel HB, Sell NM, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial on the efficacy of ethanol celiac plexus neurolysis in patients with operable pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2015;220:497-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667135>.

630. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418056>

631. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005;54 Suppl 6:vi1-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951527>

632. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:337-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510833>.

633. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl 2:12-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323992>.

634. Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg* 2000;87:434-438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10759738>

635. Woo SM, Joo J, Kim SY, et al. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. *Pancreatology* 2016;16:1099-1105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618657>

636. Epstein AS, O'Reilly EM. Exocrine pancreas cancer and thromboembolic events: a systematic literature review. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:835-846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773799>

637. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-490. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421425>.

638. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146- 153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853587>.

639. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin

for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol* 2015;33:2028-2034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987694>.

640. Riess H, Pelzer U, Deuschinoff G, et al. A prospective, randomized trial of chemotherapy with or without the low molecular weight heparin (LMWH) enoxaparin in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (APC): Results of the CONKO 004 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):LBA4506. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/18S/LBA4506?sid=e598f786-51a5-42d1-82a4-08d6f1163f76>

641. Wang YU, Yuan C, Liu X. Characteristics of gastrointestinal hemorrhage associated with pancreatic cancer: A retrospective review of 246 cases. *Mol Clin Oncol* 2015;3:902-908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26171204>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486881/pdf/mco-03-04-0902.pdf>.

642. Revel-Mouroz P, Mokrane FZ, Collot S, et al. Hemostatic embolization in oncology. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:807-821. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188637>

643. Imbesi JJ, Kurtz RC. A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3:101-110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15796441>.

644. Lee JA, Lim DH, Park W, et al. Radiation therapy for gastric cancer bleeding. *Tumori* 2009;95:726-730. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20210237>.

645. Thacker PG, Friese JL, Loe M, et al. Embolization of nonliver visceral tumors. *Semin Intervent Radiol* 2009;26:262-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21326571>

646. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000;89:303-313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918160>.

647. Boyd AD, Brown D, Henrickson C, et al. Screening for depression, sleep-related disturbances, and anxiety in patients with adenocarcinoma of the pancreas: a preliminary study. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:650707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666142>.

648. Turaga KK, Malafa MP, Jacobsen PB, et al. Suicide in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 2011;117:642-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824626>.

649. Philip PA, Mooney M, Jaffe D, et al. Consensus report of the national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:5660-5669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858397>.

650. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. *Ann Oncol* 2012;23:570-576. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810728>.

651. Tempero MA, Klimstra D, Berlin J, et al. Changing the way we do business: recommendations to accelerate biomarker development in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:538-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23344262>.

652. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American society of clinical oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277-1280. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24638016>.

653. Rahib L, Fleshman JM, Matrisian LM, Berlin JD. Evaluation of pancreatic cancer clinical trials and benchmarks for clinically meaningful future trials: a systematic review. *JAMA Oncol* 2016;2:1209-1216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27270617>.

654. Philip PA, Chansky K, LeBlanc M, et al. Historical controls for metastatic pancreatic cancer: benchmarks for planning and analyzing single-arm phase II trials. *Clin Cancer Res* 2014;20:4176-4185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914040>.

655. Varadhachary GR, Evans DB. Rational study endpoint(s) for preoperative trials in pancreatic cancer: pathologic response rate, margin negative resection, overall survival or 'all of the above'? *Ann Surg Oncol* 2013;20:3712-3714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943023>.

656. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of long-term prospective follow-up studies from three European expert centers. *J Clin Oncol* 2016;34:2010-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114589>.

657. Pogue-Geile KL, Chen R, Bronner MP, et al. Palladin mutation causes familial pancreatic cancer and suggests a new cancer mechanism. *PLoS Med* 2006;3:e516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194196>.

658. Wayne JD, Abdalla EK, Wolff RA, et al. Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation. *Oncologist* 2002;7:34-45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854545>.

Додаткові джерела, що були використані членами МРГ:

659. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. PMID: 33538338, DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
660. Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer research*, 74(11), 2913-2921. PMID: 24840647, DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-14-0155](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155)
661. Fedorenko Z, Soumkina O, Gorokh Ye, Goulak L, Koutsenko L, Ryzhov A. Rak v Ukraini, 2018-2019 [Cancer in Ukraine 2020-2021]. Biuletен Natsionalnoho kantser-reiestru – Bulletin of the National Cancer-Register, 23 [in Ukrainian]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm
662. ACR–SABI–SAR–SPR practice parameter for the performance of computed tomography (ct) of the abdomen and computed tomography (ct) of the pelvis. Revised 2021 (Resolution 46).
663. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2023 — June 19, 2023, Principles of Diagnosis, Imaging, and Staging
664. Multidetector computer tomography in the pancreatic adenocarcinoma assessment: an update. Granata V, Fusco R, Catalano O, Setola SV, de Lutio di Castelguidone E, Piccirillo M, Palaia R, Grassi R, Granata F, Izzo F, Petrillo A. *Infect Agent Cancer*. 2016 Nov 15;11:57. doi:10.1186/s13027-016-0105-6. PMID: 27891175; PMCID: PMC5111267.
665. Pancreatic ductal adenocarcinoma: computed tomography for diagnosis, local staging and prediction of postoperative complications. Loizou, Louiza. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2015. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/44618>
666. Wainberg ZA, Bekaii-Saab T, Boland PM, et al. First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase I/II study. *Eur J Cancer* 2021;151:14-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33957442>.
667. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NAPOLI-3: A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:LBA661-LBA661. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.LBA661.