

РАДИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ: ОБЗОР

¹М. А. Ильин[✉], ^{1,2}С. Д. Троценко[✉], ²М. В. Подольская^{✉*}

¹Российский научный центр рентгенорадиологии, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Лечение больных раком поджелудочной железы является одной из сложных проблем в современной онкологии. Хирургическое лечение рака поджелудочной железы по-прежнему остается наиболее радикальным методом, но на момент постановки диагноза опухоль признается резектабельной приблизительно у 20% больных. Биологические особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, в первую очередь ее радио- и химиорезистентность, склонность к быстрой диссеминации способствовали развитию комбинированных/комплексных программ лечения, в том числе обусловили развитие методик дистанционной радиотерапии как в сочетании с противоопухолевой лекарственной терапией, так и в самостоятельном варианте лечения.

ЦЕЛЬ: Анализ данных клинических исследований методик радиотерапии в лечении больных раком поджелудочной железы, а также оценка эффективности и безопасности современных программ лучевой и химиолучевой терапии при этом заболевании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Выполнен поиск и анализ данных литературы на русском и английском языках за период с 1981 по 2023 г. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, касающихся проблемы радиотерапии рака поджелудочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В окончательный анализ включены данные 36 источников литературы, посвященных применению лучевой терапии для лечения рака поджелудочной железы как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами. Проведение крупных клинических рандомизированных исследований радиотерапии рака поджелудочной железы исторически связано с трудностью набора больных, сложностью методик облучения, а также большим удельным весом генерализованных форм, что не дает однозначной оценки роли лучевой терапии как самостоятельного метода.

ОБСУЖДЕНИЕ: Анализ представленных литературных источников демонстрирует, что комбинация радиотерапии и современных химиотерапевтических режимов может обеспечить высокий локальный контроль над заболеванием (более 75%) и позволяет достичь общей выживаемости более 20 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Данная работа обобщает более чем 40-летний опыт применения лучевой терапии в лечении рака поджелудочной железы, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с химиопрепаратами, демонстрирует эволюцию терапевтических подходов от 2D-планирования до стереотаксических методик, позволяющих достигать высоких показателей локального контроля при низкой частоте тяжелых постлучевых реакций. Широкое внедрение современной ускорительной техники в повседневную клиническую практику дает возможность использовать дистанционную радиотерапию как в качестве радикального лечения, так и в программах паллиативной помощи, в тех случаях, когда операция невозможна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак поджелудочной железы, радиотерапия, лучевые реакции

* Для корреспонденции: Подольская Мария Владимировна, e-mail: nmv22@inbox.ru

Для цитирования: Ильин М.А., Троценко С.Д., Подольская М.В. Радиотерапия больных раком поджелудочной железы. Прошлое и настоящее: обзор // *Лучевая диагностика и терапия*. 2025. Т. 16, № 2. С. 20–28, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28>.

RADIOTHERAPY OF PANCREATIC CANCER PATIENTS. PAST AND PRESENT: A REVIEW

¹Matvey A. Ilin[✉], ^{1,2}Sergey D. Trotsenko[✉], ²Maria V. Podolskaya^{✉*}

¹Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Moscow, Russia

²RUDN University, Moscow, Russia

INTRODUCTION: The treatment of patients with pancreatic cancer is one of the difficult problems in modern oncology. Surgical treatment of pancreatic cancer is still the most radical method, but at the time of diagnosis, the tumor is considered resectable in about

20% of patients. The biological features of ductal adenocarcinoma of the pancreas, primarily its radio and chemoresistance, a tendency to rapid dissemination, contributed to the development of combined / complex treatment programs. In particular, they led to the development of remote radiotherapy techniques both in combination with antitumor drug therapy and in independent treatment.

OBJECTIVE: Analysis of data from clinical studies of radiotherapy methods in the treatment of patients with pancreatic cancer, as well as assessment of the effectiveness and safety of modern radiation and chemoradiation therapy programs in this disease.

MATERIALS AND METHODS: Literature data in Russian and English for the period from 1981 to 2023 were searched and analyzed in Medline/PubMed, RSCI/Elibrary, CyberLeninka, Google Scholar databases related to the problem of pancreatic cancer radiotherapy.

RESULTS: The final analysis includes data from 36 literature sources on the use of radiation therapy for the treatment of pancreatic cancer, both alone and in combination with chemotherapeutic drugs. Conducting large clinical randomized trials of pancreatic cancer radiotherapy is historically associated with the difficulty of recruiting patients, the complexity of radiation methods, as well as the high specific gravity of generalized forms, which does not provide an unambiguous assessment of the role of radiation therapy as an independent method.

DISCUSSION: An analysis of the presented literature sources demonstrates that a combination of radiotherapy and current chemotherapeutic regimens can provide high local control over the disease (more than 75%) and achieve an overall survival of more than 20 months.

CONCLUSION: This work summarizes more than 40 years of experience in the use of radiation therapy in the treatment of pancreatic cancer, both independently and in combination with chemotherapy drugs, demonstrates the evolution of therapeutic approaches from 2D planning to stereotactic methods that allow achieving high local control rates with a low frequency of severe post-radiation reactions. The widespread introduction of modern accelerator technology in everyday clinical practice makes it possible to use remote radiotherapy both as a radical treatment and in palliative care programs, in cases where surgery is not possible.

KEYWORDS: pancreatic cancer, radiotherapy, radiation reactions.

* For correspondence: Maria V. Podolskaya, e-mail: nmv22@inbox.ru

For citation: Ilin M.A., Trotsenko S.D., Podolskaya M.V. Radiotherapy of pancreatic cancer patients. Past and present: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2025. Vol. 16, No. 2. P. 20–28, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28>.

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖЖ) в 2021 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ составляет всего 3,3%, но при этом характеризуется крайне высокими показателями летальности. Средний возраст больных РПЖЖ — 67,8 года при среднегодовом темпе прироста заболеваемости 2,65%, а общем приросте в 31% за период с 2011 по 2021 г. В структуре смертности от злокачественных новообразований населения России РПЖЖ занимает пятое место (7,2%) [1]. В США 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 7–10% [3].

Хирургическое лечение (ХЛ) РПЖЖ по-прежнему остается наиболее радикальным методом, но на момент постановки диагноза опухоль признается резектабельной не более чем у 20% больных, что требует совершенствования стратегии химиолучевой терапии (ХЛТ) [4]. На серии аутопсических исследований было отмечено, что 90% случаев РПЖЖ сопровождается отдаленным гематогенным метастазированием, а у 75% радикально прооперированных пациентов был выявлен продолженный рост опухоли [2, 5, 6]. С развитием химиотерапии (ХТ) в программы лечения РПЖЖ внедрялись различные противоопухолевые лекарственные препараты, в том числе таргетные препараты и иммунотерапия, а также их различные комбинации [7–9]. Наиболее часто ХЛ комбинируется с проведением ХТ. Так, например, в ретроспективном исследовании группы южноко-

рейских ученых So Heun Lee и соавт. было продемонстрировано преимущество дополнения ХЛ послеоперационной ХТ (АХТ) в показателях болезнь-специфической (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) [10]. Одновременно с совершенствованием хирургических технологий, развитием биомедицинской отрасли свой прогресс переживала и радиотерапия (РТ) [2]. Однако имеющиеся данные и результаты публикаций относительно применения лучевой терапии в лечении РПЖЖ часто противоречивы.

Цель. Представление сведений об эволюции радиотерапевтических методик лечения рака поджелудочной железы, оценка эффективности и безопасности современных программ лучевой и химиолучевой терапии больных раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ данных литературы на русском и английском языках за период с 1981 по 2023 г. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar, касающихся проблемы радиотерапии рака поджелудочной железы.

Результаты. Радиотерапия больных раком поджелудочной железы. Историческое развитие лучевой терапии, ее применение в лечении различных злокачественных новообразований не обошло стороной и больных РПЖЖ. Неудачи или невозможность выполнения ХЛ стимулировали лучевых терапевтов к исследованию различных режимов фракционирования РТ в комбинации с ХЛ и ХТ. Так,

первым рандомизированным клиническим исследованием химиолучевой терапии (ХЛТ) РПЖЖ стало исследование GITSG [14], в котором показано увеличение медианы ОБ группе ХЛТ по сравнению с самостоятельной высокодозной РТ почти в 2 раза ($p < 0,01$), а также почти трехкратное увеличение БРВ ($p < 0,01$) [11]. Целью следующего исследования GITSG (Gastrointestinal Study Group), включавшего 43 пациента, явилось сопоставление показателей выживаемости у пациентов с нерезектабельным РПЖЖ, получивших ХТ (SMF) или ХЛТ (СОД 54 Гр + 5-ФУ, с переходом SMF). Медиана ОБ составила 42 нед против 32 нед соответственно, 1-годовая ОБ 41% против 19% соответственно, $p < 0,02$ [12]. Необходимо подчеркнуть, что технологии РТ на заре 1990-х годов чаще сводились к облучению большого объема брюшной полости с помощью противоположных полей, что, разумеется, сопровождалось проявлениями высокой токсичности. Так, в исследовании ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) облучение проводилось с переднезадних (противолежащих) полей максимальными размерами 20×20 см. В это исследование был рандомизирован 91 больной РПЖЖ в группу ХЛТ (СОД 40 Гр + 5-ФУ) и в группу ХТ (5-ФУ). При анализе результатов лечения не было достигнуто статистически значимых различий в медиане ОБ между двумя группами, но была отмечена крайне высокая токсичность в группе ХЛТ в виде тяжелой лейкопении с исходом в сепсис [13].

Исследование под эгидой EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), включало 218 пациентов РПЖЖ pT1–3pN0–1cM0, после ХЛ, рандомизированных на группу АХЛТ (СОД 40 Гр + 5-ФУ) и группу наблюдения (только ХЛ). Медиана ОБ в группе АХЛТ составила 24,5 мес против 19 мес в контрольной группе, а 2-летняя ОБ — 51% против 41% соответственно, $p = 0,208$. Хотя результаты и не достигли статистической значимости, стало четко просматриваться преимущество мультимодальной стратегии лечения [14].

Следует отдельно отметить исследование послеоперационной терапии РПЖЖ ESPAC-1 [15], в котором 289 пациентов после радикального ХЛ были рандомизированы в 4 группы: контроля, АХЛТ (СОД 40 Гр + 5-ФУ), АХЛТ (СОД 40 Гр + 5-ФУ) с последующей ХТ, только ХТ (лейковорин + 5-ФУ). При последующем статистическом анализе было выявлено статистически значимое ухудшение результатов лечения в группах больных, которым проводилась РТ по сравнению с группой ХТ и контроля. Данное исследование оказало длительное негативное влияние на представление об адъювантной ХЛТ/РТ. Результаты данного исследования были подвергнуты справедливой критике, связанной с плохим набором пациентов, низкой комплаентностью, сложным факториальным дизайном исследования, низким уровнем технологий лучевой

терапии (неконформные планы, переднезадние противолежащие поля), 2 Гр по 10 фракций — 2 недели перерыв — 2 Гр по 10 фракций (низкие дозы + расщепленный курс), болюсное введение 5-FU в качестве радиосенсибилизации.

В дальнейшем предприняты еще несколько рандомизированных исследований с целью изучения преимуществ различных вариантов фракционирования и ХЛТ (FFCD-SFRO, ECOG 4201, LAP 07, SCALOP; табл. 1), однако прорывов в терапии РПЖЖ не было [16–19].

В 2019 г. опубликован мета-анализ результатов послеоперационной ЛТ с или без одновременной ХТ 514 больных РПЖЖ, у которых РТ в период 1995–2008 гг. была проведена по методике 3D-конформной лучевой терапии (3DCRT). В зависимости от СОД пациенты были стратифицированы в 4 группы: <45 Гр, ≥45 Гр и <50 Гр, ≥50 Гр и <55 Гр, ≥55 Гр. При последующем многофакторном анализе медиана ОБ в 4 группах составила 13 мес, 21 мес, 22 мес и 28 мес, применение суммарных доз более 55 Гр соответствовало статистически значимому увеличению ОБ ($p = 0,004$). Однофакторный анализ 2-летней ОБ в когортах больных с дозой ≥55 Гр против ≥50 Гр и <55 Гр выявило статистически значимое ее увеличение до 60% против 45% соответственно, $p = 0,033$ [20].

В настоящее время ХЛ рассматривается как единственно приемлемый метод, направленный на излечение пациентов РПЖЖ. Однако РПЖЖ расценивается как резектабельный только у 15–20% пациентов, а частота 5-летней общей выживаемости внутри этой группы пациентов не превышает 20% [21].

По данным исследования ESPAC-4 медиана общей выживаемости может достигать 28,0 месяцев при добавлении адъювантной химиотерапии после операции [22].

В 2014 г. европейскими учеными было инициировано исследование ESPAC5 с вовлечением 16 панкреатических центров в Великобритании, Германии в которых 90 больных РПЖ (из 478 скринированных) были рандомизированы в 4 группы: немедленное ХЛ, НАХТ гемцитабин + капецитабин, НАХТ mFOLFIRINOX, НАХЛТ (СОД 50,4 Гр + капецитабин) [23]. Через 6–8 нед от завершения программы предоперационного лечения в случае отсутствия прогрессирования пациенты подвергались ХЛ с или без последующей АХТ. Конечному анализу было подвергнуто 86 больных (табл. 2).

В 2013 г. стартовало голландское исследование PREOPANC по изучению НАХЛТ. Всего было рандомизировано 246 больных РПЖЖ в две группы: НАХЛТ (2,4 Гр × 15 фракций + гемцитабин) и группу ХЛ. После выполнения ХЛ больным проводилась АХТ [24, 25]. При медиане наблюдений в 59 мес показатели ОБ оказались выше в группе НАХЛТ (табл. 3).

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования с использованием конвенциональной радиотерапии в лечении рака поджелудочной железы

Table 1

Randomized clinical trials using conventional radiotherapy in the treatment of pancreatic cancer

Исследование	Годы исследования	Число больных, абс. ч.	Режим лечения, РОД/СОД	Медиана ОВ, мес	Показатель выживаемости
GITSG	1981 (дата публикации)	194	2 Гр/60 Гр 2 Гр/40 Гр+5-ФУ 2 Гр/60 Гр+5-ФУ	5,3 9,3 9,7	Нет данных
GITSG	1974–1985	43	ХЛТ (1,8 Гр/54 Гр + 5-ФУ -> SMF 2 года) SMF	10,5 8,0	2-летняя ОВ — 41% 1-летняя ОВ — 19%
ECOG	1985 (дата публикации)	91	ХЛТ (2 Гр/40 Гр + 5-ФУ -> 5-ФУ) 5-ФУ	8,2 8,3	Нет данных
EORTC	—	218	Оп.+АХЛТ (2 Гр/40 Гр + 5-ФУ) Оп. + Набл.	24,5 19,0	2-летняя ОВ — 51% 2-летняя ОВ — 41%
FFCD-SFRO	2000–2005	119	ХЛТ (2 Гр/60 Гр + 5-ФУ + Цис. -> Гем.) Гем.	8,6 13,0	2-летняя ОВ — 15% 2-летняя ОВ — 21%
ECOG 4201	2003–2005	74	ХЛТ (1,8 Гр/50,4 Гр + Гем. -> Гем.) Гем.	11,1 9,2	2-летняя ОВ — 12% 2-летняя ОВ — 5%
LAP 07	2008–2011	269	Гем. ± Эрлотиниб ->ХЛТ (1,8 Гр/54 Гр + Кап.) Гем. ± Эрлотиниб	15,2 16,5	Медиана БРВ — 9,9% Медиана БРВ — 8,4%
SCALOP	2009–2011	74	3–4 GEMCAP -> ХЛТ (1,8 Гр/50,4 Гр + Кап.) 3–4 GEMCAP -> ХЛТ (1,8 Гр/50,4 Гр + Гем.)	17,6 14,6	Нет данных

Примечания: РОД — разовая очаговая доза; СОД — суммарная очаговая доза; 5-ФУ — 5-фторурацил; ХЛТ — химиолучевая терапия; SMF (streptomycin; mitomycin; 5-fluorouracyl) — комбинация стрептозоцина, митомicina, 5-фторурацила; ОП — операция; АХЛТ — послеоперационная химиолучевая терапия; Набл. — наблюдение; Цис. — цисплатин; Гем. — гемцитабин; Кап. — капецитабин.

Note: РОД — single focal dose; СОД — total focal dose; 5-ФУ — 5-fluorouracil; ХЛТ — chemoradiotherapy; SMF (streptomycin; mitomycin; 5-fluorouracyl) — combination of streptozocin, mitomycin, 5-fluorouracil; ОП — surgery; АХЛТ — postoperative chemoradiotherapy; Набл. — observation; Цис. — cisplatin; Гем. — gemcitabine; Кап. — capecitabine.

Таблица 2

Результаты исследования ESPAC5

Table 2

The results of the ESPAC5 study

Показатель	ХЛ (n=31)	НАХТ GEMCAP (n=19)	НАХТ mFOLFIRINOX (n=20)	НАХЛТ (n=16)
ХЛ не выполнено в связи с прогрессированием	3 (10%)	5 (26%)	2 (10%)	5 (31%)
ХЛ не выполнено в связи с гибелью пациента	0	1 (5%)	1 (5%)	1 (6%)
Осложнения ХЛ	14 (50%)	5 (38%)	5 (29%)	5 (50%)
Полный ответ*	—	0	0	0
Частичный ответ*	—	2 (из 17)	4 (из 17)	0
Стабилизация*	—	12 (из 17)	12 (из 17)	9 (из 12)
Прогрессирование*	—	3 (из 17)	1 (из 17)	3 (из 12)
1-годичная ОВ	39%	78%	84%	60% ^α
1-годичная БРВ	33%	51%	73%	49% ^β

* Рестадирование проведено 46 пациентам. 9 больным оценка эффекта НАХТ и НАХЛТ не выполнялась в виду прогрессирования, смерти, раннем прекращении лечения из-за непереносимости лечения. ^α — p=0,0028. ^β — p=0,108.

* Restaging was performed in 46 patients. In 9 patients, the effect of NACT and NACLT was not assessed due to progression, death, early discontinuation of treatment due to intolerance to treatment. ^α — p=0.0028. ^β — p=0.108.

Примечания: ХЛ — хирургическое лечение; НАХТ — неoadъювантная химиотерапия; НАХЛТ — неoadъювантная химиолучевая терапия; ОВ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость.

Note: ХЛ- surgical treatment; НАХТ — neoadjuvant chemotherapy; НАХЛТ — neoadjuvant chemoradiation therapy; ОВ — overall survival; БРВ — relapse-free survival.

Результаты исследования PREOPANC

Table 3

The results of the PREOPANC study

Показатель	НАХЛТ (n=119)	ХЛ (n=127)
Частота резекций	72 (61 %)	92 (72 %)
R0 резекции	49 (41 %)	35 (28 %)
Метастазы в лимфоузлах	35 %	82 %*
Периневральная инвазия	45 %	85 %*
Инвазия в сосуды	36 %	65 %*
Медиана ОВ	15,7 мес	14,3 мес (p=0,025)
3-летняя ОВ	27,7 %	16,5 %
5-летняя ОВ	20,5 %	6,5 %

* p<0,001.

Примечания: НАХЛТ — неoadъювантная химиолучевая терапия; ХЛ — хирургическое лечение; ОВ — общая выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость.

Note: НАХЛТ — neoadjuvant chemoradiotherapy; ХЛ — surgical treatment; ОВ — overall survival; БРВ — relapse-free survival.

В мета-анализе J. Cloyd и соавт. было оценено влияние НАХЛТ/НАХТ по сравнению с ХЛ в первую очередь. Было выявлено статистически значимое увеличение медианы ОВ в группе предоперационной терапии 25,4 мес против 19,4 мес в группе больных, которым на первом этапе выполнялась ХЛ [26].

В 2010 г. было опубликовано крупное исследование QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), результирующее текущее состояние знаний, касающееся эффектов величины дозы в определенном объеме тканей, частоты клинических реакций нормальных тканей, которое привело к созданию практических рекомендаций, позволяющих радиотерапевту определять риски токсичности при облучении опухолей различных локализаций [27]. Исследование QUANTEC, наряду с широким внедрением линейно-квадратичной радиобиологической модели в клиническую практику, позволило более глубоко взглянуть на проблему доза-эффект [28].

В начале 2000-х годов Ноуег и соавт. не получили различий в эффективности между стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) и стандартной ЛТ, при этом была отмечена высокая частота ранних и поздних лучевых реакций — до 71 %.

Е. Pollom и соавт. в своей работе продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы (p=0,94) в группах пациентов с однократной СТЛТ (76 пациентов, СОД 25 Гр) и СТЛТ за несколько фракций (91 пациент, медиана СОД 33 Гр, 25–45 Гр) [30]. В группе пациентов с однократной СТЛТ 1-летняя ОВ составила 30,8% (95% ДИ, 21,9–43,6%). В группе пациентов, которым СТЛТ проводилась за несколько фракций, 1-летняя ОВ составила 34,9% (95% ДИ, 26,1–46,8%). В то же время частота постлучевых реакций ≥2 степени была статистически значимо меньше в группе пациентов, которым СТЛТ проводилась за несколько фракций. 1-летняя кумулятивная частота локальных рецидивов для всех паци-

ентов составила 10,7%, и статистически не различалась в обеих группах (p=0,80). При дальнейшем анализе полученных данных было показано, что локальный контроль и развитие постлучевых реакций 2 степени и выше являются основными независимыми факторами, значимо влияющими на показатели ОВ пациентов с нерезектабельными РПЖЖ.

В исследовании II фазы СТЛТ (25 Гр за одну фракцию, Schellenberg и соавт.) и монокимиотерапии гемцитабином, в период с 2006 по 2007 г. было включено 20 пациентов с местно-распространенным РПЖ [31]. 5 курсов ХТ проводилось до сеанса СТЛТ и дополнительно 35 курсов после СТЛТ. Поздняя постлучевая токсичность 3 степени и выше развилась у 1 пациента (5%) в виде перфорации двенадцатиперстной кишки, что потребовало хирургического лечения. Медиана времени до прогрессирования составила 9,2 месяца. У 17 пациентов из 19 были отмечены отдаленные метастазы как первый признак прогрессирования, у двух — признаки локального прогрессирования в виде повышения метаболической активности по ПЭТ-КТ в сроки 16,1 и 24,1 мес. При этом 1-летний локальный контроль составил 100%, 1-, 2- и 3-летняя ОВ составили 50%, 20% и 7% соответственно.

Присоединение химиотерапии к СТЛТ нерезектабельного РПЖЖ было изучено в исследованиях Mahandevan и соавт. [32, 33]. В первом исследовании монокимиотерапия гемцитабином проводилась в течение 6 мес еженедельно 1000 мг/м² через 1 месяц после завершения СТЛТ (8–12 Гр за 3 фракции). В период 2005–2007 гг. в данное исследование было включено 36 пациентов, при медиане наблюдений 24 мес. Локальный контроль над заболеванием был достигнут у 78% пациентов. Медиана ОВ составила 14,3 мес, медиана БРВ по данным КТ — 9,6 мес. У 28 (78%) из 36 пациентов было отмечено появление отдаленных метастазов в качестве первого проявления прогрессирования, причем

у 4 (11%) из них появление отдаленных метастазов наблюдалось в ранние сроки после завершения СТЛТ. В связи с этим фактом авторами инициировано новое исследование с целью изучения роли индукционной химиотерапии у данной категории больных, в которое в период 2007–2010 гг. было включено 47 пациентов. Лечение было начато с проведения 2 курсов химиотерапии гемцитабином (1000 мг/м² еженедельно, 3–4 недели на курс), при контрольной КТ отдаленные метастазы были отмечены у 8 пациентов. Оставшимся 39 пациентам проведено дополнительно 2 курса химиотерапии в прежнем режиме, причем СТЛТ (8–10 Гр за 3 фракции) проводилась в перерыве между 3-м и 4-м курсами. Дополнительно в течение 6 мес после завершения СТЛТ проводилась химиотерапия гемцитабином. При медиане наблюдений 21 мес локальный контроль достигнут у 85% пациентов.

При анализе полученных данных медиана ОВ составила 20 месяцев, а медиана БРВ — 15 мес.

в течение 6 нед). СТЛТ проводилась не позднее 1 мес после окончания химиотерапии (10 Гр за 3 фракции). Медиана ОВ составила 10,6 мес, а медиана БРВ — 7,3 мес. Какой-либо острой или поздней токсичности 2-й степени и выше отмечено не было.

В ретроспективном североамериканском исследовании СТЛТ Rwigema и соавт. [35] были оценены результаты лечения 71 пациента с местнораспространенными опухолями, локальным рецидивами, R1 резекцией и метастатическими процессами РПЖ. Медиана СОД составляла 24 Гр за 1–3 фракции. Облучению подвергалась только первичная/рецидивная опухоль или ложе опухоли при наличии положительного микроскопического края резекции. Медиана ОВ составила 12,6 мес, локальный контроль при опухолях <15 см³ составил 77,3%, а при опухолях >15 см³ — 57,5%. У 3 (4,2%) пациентов развились острые лучевые реакции 3 степени. Поздних лучевых реакций 2 степени и выше не было отмечено. В табл. 4 представлены результаты раз-

Таблица 4

Результаты стереотаксической лучевой терапии больных раком поджелудочной железы в различных исследованиях

Table 4

Results of stereotactic radiation therapy in patients with pancreatic cancer in various studies

Автор, год публикации	Предшествующее лечение	Число больных, абс. ч.	Режим лечения	Медиана ОВ, мес	Поздняя токсичность GI, степень; частота
Koong, 2004	Гемцитабин+Таксо-тер; ХЛТ+5FU; гастростомия	15	15 Гр × 1 20 Гр × 1 5 Гр × 1	11,0	Gr≥3; 0%
Schellenberg, 2008	Гемцитабин	16	25 Гр × 1	11,4	Gr≥3; 12,5%
Polistina, 2010	Гемцитабин	23	10 Гр × 3	10,6	Gr≥3; 0%
Mahadevan, 2011	Гемцитабин	47	8 Гр × 3 10 Гр × 3	20,0	Gr≥3; 9%
Rwigema, 2011	Нет	71	18–25 Гр × 1–3	10,3	Gr≥3; 4,2%
Goyal, 2012	ХЛ + АХЛТ; ПХТ	19	20–25 Гр × 1	14,3	Gr≥3; 16%
Moningi, 2015	ПХТ	88	5–6,6 Гр	18,4	Gr≥3; 1,1%

Примечания: ХЛТ — химиолучевая терапия; ХЛ — хирургическое лечение; АХЛТ — адъювантная химиолучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия.

Notes: CRT — chemoradiation therapy; CL — surgical treatment; ACRT — adjuvant chemoradiation therapy; PCT — polychemotherapy.

У 21 (54%) пациента было отмечено отдаленное метастазирование. При отсутствии острой постлучевой токсичности 3 степени и выше, поздние реакции 3 степени наблюдались у 3 (7,7%) пациентов. Авторы пришли к выводу, что индукционная химиотерапия, предшествующая СТЛТ, позволяет не только улучшить эффективность лечения, но также позволяет провести отбор пациентов к лучевому лечению.

В исследовании итальянской группы Polistina и соавт. [34], проведенном в 2004–2007 гг., было включено 23 пациента с нерезектабельным местнораспространенным РПЖ без поражения регионарных лимфатических узлов по данным ПЭТ-КТ. Всем пациентам проводилась индукционная химиотерапия гемцитабином (1000 мг/м² еженедельно

личных исследований СТЛТ при раке поджелудочной железы.

Интересными представляются результаты, опубликованные в 2022 г. М. Н. G. Katz и соавт. [36]. 126 пациентов с погранично-резектабельной аденокарциномой поджелудочной железы рандомизированы в две группы. В первой проводилось 8 курсов НАХТ по схеме mFOLFIRINOX, а во второй — 7 курсов mFOLFIRINOX и стереотаксическая лучевая терапия (33–40 Гр за 5 фракций) или гиподифракционированная лучевая терапия (25 Гр за 5 фракций). Далее выполнялось хирургическое лечение и 4 курса FOLFOLX6. 18-месячная выживаемость у поддающихся оценке пациентов составила 66,7% (95% ДИ, 56,1–79,4%) в группе 1 и 47,3% (95% ДИ 35,8–62,5%) в группе 2. Медиана ОВ составила 29,8

(95% ДИ 21,1–36,6) мес и 17,1 (95% ДИ 12,8–24,4) мес соответственно.

Обсуждение. В окончательный анализ включены данные 36 литературных источников, посвященных применению лучевой терапии для лечения рака поджелудочной железы как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с химиотерапевтическими препаратами. Проведение крупных клинических рандомизированных исследований радиотерапии рака поджелудочной железы исторически связано с трудностью набора больных, сложностью методик облучения, а также большим удельным весом генерализованных форм, что не дает однозначной оценки роли лучевой терапии как самостоятельного метода. Комбинации радиотерапии и современных химиотерапевтических режимов могут обеспечить высокий локальный контроль над заболеванием (более 75%) и позволяют достичь общей выживаемости более 20 мес.

Заключение. Лечение больных РПЖЖ является одной из наиболее сложных проблем в современной радиотерапии. Это связано, в первую очередь, с локализацией первичной опухоли, которая плотно окружена радиочувствительными структурами,

радио- и химиорезистентностью РПЖ, склонностью опухоли к быстрой диссеминации. В РФ применение лучевого лечения в самостоятельном виде или в сочетании с одновременной химиотерапией проводится в менее 10% всех случаев специального лечения злокачественных новообразований в год, не говоря уже о РТ РПЖЖ. Проведение классической ХЛТ позволяет увеличить локальный контроль у больных РПЖ, когда ХЛ выполнить невозможно, что существенно оказывает влияние на продолжительность и качество жизни больных РПЖ. С текущим технологическим прогрессом применение СТЛТ становится более безопасным и эффективным, а распространение современной медицинской ускорительной техники способствует ее широкому внедрению. Высокий локальный контроль (более 75%), достигаемый после СТЛТ, может оказать значимое влияние на показатели ОВ. Важную роль играет комбинация ХТ, ХЛ и ЛТ, их этапность и тайминг между применением различных методов, поэтому полное комплексное лечение больного РПЖ желательно проводить в условиях одного высококвалифицированного центра.

Сведения об авторах:

Ильин Матвей Анатольевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии клиники радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID 0000–0002–2004–5332;

Троценко Сергей Дмитриевич — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения лучевой терапии клиники радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики»; ассистент кафедры общей и клинической стоматологии имени В. С. Дмитриевой; 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID 0000–0002–2004–5332;

Подольская Мария Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В.П. Харченко федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., д. 6; ORCID 0000–0003–0453–6956.

Information about the authors:

Matvey A. Ilin — Cand. of Sci. (Med.), Senior Reseacher, Radiotherapist, Department of Radiation Therapy, FSBI Russian Scientific Center for Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of Russia. ORCID 0000–0002–2004–5332;

Sergey D. Trotsenko — Cand. of Sci. (Med.), Radiotherapist, Department of Radiation Therapy, FSBI Russian Scientific Center for Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Assistant of the Department of General and Clinical Dentistry named after V.S. Dmitrieva of RUDN University. ORCID 0000–0002–2004–5332;

Mariya V. Podolskaya — Cand. of Sci. (Med.). Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology named after acad. Kharchenko V.P. of RUDN University. ORCID 0000–0003–0453–6956.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *М. А. Ильин*; сбор анализ данных — *М. А. Ильин, С. Д. Троценко, М. В. Подольская*; подготовка рукописи — *М. А. Ильин, М. В. Подольская, С. Д. Троценко*.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *MAI, SDT, MVP* aided in the concept and plan of the study; *MAI, SDT, MVP* provided collection and analysis of data.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure: the authors declare no conflict of interest.

Поступила/Received: 10.07.2024

Принята к печати/Accepted: 29.05.2025

Опубликована/Published: 29.06.2025

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Набока М.В., Отмахова А.В., Богданчикова П.В., Вьюшков Д.М. Эпидемиология рака поджелудочной железы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023. Т. 211, № 3. С. 17–21 [Naboka M.V., Otmakhova A.V., Bogdanchikova P.V., Vyushkov D.M. Epidemiology of pancreatic cancer. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2023, Vol. 211, No. 3, pp. 17–21 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-17-21.
2. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // *Сибирский онкологический журнал*. 2023. Т. 22, № 5. С. 5–13. [Shahzadova A.O., Starinskiy V.V., Lisichnikova I.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. *Siberian oncological journal*, 2023, Vol. 22, No. 5, pp. 5–13 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J. Clin.* 2019. Vol. 69. P. 7–34. <http://doi.org/10.3322/caac.21551>.
4. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 73–85. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0).
5. Hishinuma S., Ogata Y., Tomikawa M., Ozawa I., Hirabayashi K., Igarashi S. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic cancer, based on autopsy findings // *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10. P. 511–518. <http://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.09.016>.
6. 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. Vol. 23. P. 1228–1236. <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.050>.
7. Trouilloud I., Dupont-Gossard A.C., 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. Vol. 50. P. 3116–3124. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.09.015>.
8. 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. Vol. 47. P. 1676–1681. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.04.011>.
9. Xiong H.Q., Varadhachary G.R., Blais J.C. et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer // *Cancer*. 2008. Vol. 113. P. 2046–2052. <http://doi.org/10.1002/cncr.23810>.
10. So Heun Lee et al. Survival Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Who Underwent Surgery Following Neoadjuvant FOLFIRINOX // *Cancer Res Treat.* 2023. Vol. 55, No. 3. P. 956–968. <http://doi.org/10.4143/crt.2022.409>.
11. Moertel C.G. 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. Oct 15; Vol. 48, No. 8. P. 1705–1710. [http://doi.org/doi:10.1002/1097-0142\(19811015\)48:8<1705::aid-cncr2820480803>3.0.co;2-4](http://doi.org/doi:10.1002/1097-0142(19811015)48:8<1705::aid-cncr2820480803>3.0.co;2-4).
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 80. P. 751–755.
13. Klaassen D.J., MacIntyre J.M., Catton G.E. 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. Vol. 3. P. 373–378. <http://doi.org/10.1200/JCO.1985.3.373>.
14. Klinkenbijl J.H., Jeekel J., Sahmoud T. et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 230, No. 6. P. 776–784. <http://doi.org/10.1097/0000658-199912000-00006>.
15. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1200–1210. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032295>.
16. Chauffert B. 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. Vol. 19. P. 1592–1599. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn281>.
17. Loehrer Sr.P.J. 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. Vol. 29. P. 4105–4112. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8904>.
18. Hammel P. 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. Vol. 315, No. 17. P. 1844–1853. <http://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>.
19. Hurt C.N. 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 // *British Journal of Cancer*. 2017. Vol. 116. P. 1264–1270. <http://doi.org/10.1038/bjc.2017.95>.
20. Morganti A.G. et al. Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: impact of radiotherapy dose on survival // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. P. 569. <http://doi.org/10.1186/s12885-019-5790-2>.
21. Li D., Xie K., Wolff R., Abbruzzese J. Pancreatic cancer // *Lancet*. 2004. Vol. 363. P. 1049–1057. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15841-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15841-8).
22. Neoptolemos J. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389 (10073). P. 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
23. Ghaneh P. et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023. Vol. 8. P. 157–168. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00348-X](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00348-X).
24. Versteijne E. et al. Preoperative radiochemotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC trial): study protocol for a multicentre randomized controlled trial // *Trials*. 2016. Vol. 17. P. 127. <http://doi.org/10.1186/s13063-016-1262-z>.
25. Versteijne E. et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial // *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40. P. 1220–1230. <http://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>.

26. Cloyd J. et al. Neoadjuvant Therapy for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 1129. <http://doi.org/10.3390/jcm9041129>.
27. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 76, No. 3. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.
28. Лебедева Ж.С., Литвинов А.П. Анализ данных QUANTEC по толерантным дозам облучения сердца и новые клинические данные // *Лучевая диагностика и терапия.* 2017. № 4. С. 68–74 [Lebedeva Zh.S., Litvinov A.P. Analysis of QUANTEC data on tolerant doses of cardiac irradiation and new clinical data. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2017, Vol. 4, pp. 68–74 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-4-68-74>.
29. Hoyer et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic adenocarcinoma // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 76. P. 48–53. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.022>.
30. Pollom E. et al. Single-versus multifraction stereotactic body radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: Outcomes and Toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 90, No. 4. P. 918–925. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.066>.
31. Schellenberg 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. Vol. 81, No. 1. P. 181–188. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.05.006>.
32. Mahandevan A. et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78, No. 3. P. 735–742. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.046>.
33. Mahandevan A. et al. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81, No. 4. P. e615–e622. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.04.045>.
34. Polistina F. et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: A multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (Gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17. P. 2092–2101. <http://doi.org/10.1245/s10434-010-1019-y>.
35. Rwigema J. et al. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas // *Am.J.Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34. P. 63–69. <http://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181d270b4>.
36. Katz M.H.G. et al. Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Pancreas // *JAMA Oncol.* 2022. Sep; Vol. 8, No. 9. P. 1263–1270. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2319>.

Открыта подписка на 2-е полугодие 2025 года.

Подписной индекс:

«Урал Пресс» (Пресса России) **014023**