УДК 616.37-006.6-085.849
ББК 55.694.136-56
DOI: 10.31917/2601058

РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.М. Шарабура[1], Т.Н. Бочкарева[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

THE ROLE OF RADIATION THERAPY IN MANAGEMENT OF PANCREATIC CANCER

Т.М. Шарабура[1]
Кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.
Т.Н. Бочкарева[2]
Кандидат биологических наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Минздрава России.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

T.M. Sharabura[1]
Candidate of Medicine, Head of Radiotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov».
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.
T.N. Bochkareva[2]
Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov».
191015, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, 41.

Лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемым компонентом лечения новообразований различных локализаций, но ее роль в лечении рака поджелудочной железы (РПЖ) неоднозначна. Раннее метастазирование, радиорезистентность аденокарциномы поджелудочной железы (ПЖ), близкое расположение к органам с низкой толерантностью к ионизирующему излучению ограничивают возможности конвенциональной лучевой терапии и в целом ряде исследований объясняют преимущества химиотерапии (ХТ). При этом высокий риск локального прогрессирования стимулирует поиск более эффективных методов локального лечения. Новые перспективы связаны с высокопрецизионными технологиями радиотерапии, особое место среди которых занимает стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), позволяющая подвести аблятивный уровень доз и преодолеть радиорезистентность целого ряда новообразований, включая рак поджелудочной железы.

Ключевые слова: *рак поджелудочной железы, химиолучевая терапия, стереотаксическая аблятивная лучевая терапия.*

Radiation therapy is a critical component of the treatment of cancer, but its role in the treatment of pancreatic cancer is ambiguous. Early metastasis, radioresistance of pancreatic adenocarcinoma, proximity to organs with low tolerance to ionizing radiation limit the possibilities of conventional radiation therapy and explain the advantage of chemotherapy in a number of studies. At the same time, the high risk of local progression stimulates the search for more effective local treatment. New

prospects are associated with high-precision radiotherapy technologies, especially stereotactic radiation therapy with an ablative dose level to overcome the radioresistance of various cancers, including pancreatic cancer.

Key words: *pancreatic cancer, chemoradiotherapy, stereotactic ablative radiation therapy.*

В 2023 г. в России было выявлено более 15 000 новых случаев рака поджелудочной железы; 58% заболевших имели IV стадию заболевания, 25% – I-II стадию и еще 17% – III стадию заболевания [1]. Основным радикальным методом лечения при РПЖ является хирургический, но операция выполнима лишь у немногих больных – от 15 до 20% [2, 3]. Однако и среди оперированных высок риск как локального (от 33 до 86%), так и отдаленного прогрессирования – от 23 до 92% [4]. Эти данные подтверждают представление об аденокарциноме поджелудочной железы как о весьма агрессивном заболевании, биология которого ассоциирована с ранним отдаленным метастазированием, что объясняет приоритет системного лечения даже при локализованных стадиях [5]. Неоднократно предпринимались попытки улучшить результаты хирургического лечения РПЖ за счет неоадъювантной (НАд) или адъювантной лучевой и химиолучевой терапии (ХЛТ), но результаты этих исследований противоречивы. Радиорезистентность аденокарциномы ПЖ, близость к органам с низкой толерантностью к ионизирующему излучению, и наконец, высокая частота отдаленного метастазирования объясняют причины неудач радиотерапии в достижении большей выживаемости по сравнению с химиотерапией.

Вместе с тем современные технологии лучевой терапии в комбинации с химиотерапией и иммунотерапией (ИТ) позволяют надеяться на ренессанс метода уже в ближайшем будущем. Особые надежды при этом возлагаются на стереотаксическую лучевую терапию, аблятивный уровень дозы которой способен преодолеть радиорезистентность аденокарциномы ПЖ и улучшить результаты лечения этого весьма агрессивного заболевания [6].

Адъювантная лучевая терапия в лечении рака поджелудочной железы

Как уже было отмечено выше, основным радикальным методом лечения РПЖ является хирургический. Пациентам с резектабельным РПЖ на первом этапе рекомендована операция с последующей адъювантной ХТ [5, 7, 8]. Преимущество такого подхода подтверждено целым рядом исследований. В исследовании CONKO-001 адъювантная химиотерапия (АдХТ) с гемцитабином значимо улучшила пятилетнюю общую выживаемость (ОВ) с 10,4% до 20,7% по сравнению с одной только операцией [9]. Еще более высоких показателей выживаемости удалось достичь при комбинации гемцитабина и капецитабина. В многоцентровом рандомизированном исследовании ESPAC-4 пятилетняя ОВ выросла с 16,3% до 28,8% при двухкомпонентной ХТ по сравнению с одним лишь гемцитабином [10]. В итоге химиотерапия на основании гемцитабина и схема FOLFIRINOX стали стандартном адъювантного лечения резектабельного РПЖ [5, 7, 8]. Правда, одной только АдХТ оказалось недостаточно для достижения высокого локального контроля. В исследовании ESPAC-4 почти у половины оперированных пациентов были диагностированы локорегионарные рецидивы [10]. Адъювантная ЛТ и ХЛТ улучшили результаты хирургического лечения опухолей различных локализаций, но при РПЖ проблема оказалась значительно сложнее. В Европейском рандомизированном исследовании EORTC 40891 различия в ОВ после операции с АдХЛТ с фторурацилом и без таковой так и не достигли статистической значимости [11]. В двух крупных метаанализах, включавших 15 и 10 исследований, результаты которых были опубликованы в 2012–2013 гг., не удалось доказать преимущества в выживаемости при проведении АдЛТ и АдХЛТ по сравнению с одним только хирургическим лечением и АдХТ [12, 13].

Вместе с тем анализ базы данных национального ракового регистра США (National Cancer Data Base), включавший 11 526 пациентов с аденокарциномой ПЖ, из которых 5292 пациента получили ХЛТ после операции, показал улучшение ОВ по сравнению с одной операцией [14]. В еще одном ретроспективном анализе, включавшем 3244 пациента, оперированных с положительным краем резекции и метастазами в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), добавление ЛТ к АдХТ улучшило выживаемость [15]. Авторы этих двух крупных популяционных исследований считают, что ХЛТ должна быть обязательным компонентом адъювантного лечения пациентов с аденокарциной ПЖ.

В поисках наиболее эффективной схемы АдХЛТ в исследовании RTOG 9704 сравнили гемцитабин и 5-фторурацил в комбинации с ЛТ в дозе 50,4 Гр за 28 фракций после удаления опухоли ПЖ. Пятилетняя ОВ достигла 22% в группе АдХЛТ с гемцитабином и 18% в группе с 5-фторурацилом [16]. В сравнении с предшествующими исследованиями уровень локорегионарных рецидивов после ХЛТ оказался низким (всего 35%), преобладали же отдаленные метастазы (73%) [16, 17]. Еще один ретроспективный анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), включавший пациентов с РПЖ, показал небольшое, но значимое преимущество послеоперационной ХЛТ над ХТ по значению медианы ОВ: 23 мес. против 22 мес., p=0,004. Преимущество оказалось наибольшим среди пациентов с опухолью pT3 и pN+ [18].

В итальянском ретроспективном исследовании 2019 г. послеоперационная ХЛТ и уровень дозы ЛТ оказались важными прогностическими факторами. Медиана ОВ была значимо выше среди пациентов,

получивших ЛТ с дозой 50–55 Гр по сравнению с теми, кто получил меньшую дозу [19]. Противоречивые результаты исследований и сложившееся неоднозначное отношение к возможностям метода отчасти объясняют отсутствие единой схемы АдЛТ и неоднородность пациентов по различным прогностическим факторам. Но эти же обстоятельства являются и стимулом к продолжению поиска. На сегодняшний день приходится признать, что результаты завершенных рандомизированных исследований не подтверждают пользу от адъювантной ЛТ. Поэтому ее рутинное применение не рекомендовано даже при положительных краях резекции или при подтвержденных метастазах в регионарных ЛУ [7, 8].

Неоадъювантная ЛТ в лечении рака поджелудочной железы

Анатомическое расположение поджелудочной железы в непосредственной близости к крупным сосудам создает трудности для радикального удаления опухоли, степень резектабельности которой определяется контактом с прилежащими крупными артериями и венами. Вышесказанное послужило основанием для применения различных вариантов неоадъювантной терапии перед операцией: ХТ, ХЛТ и ЛТ. Непросто складывалась и история неоадъювантной ЛТ у пациентов с аденокарциномой ПЖ.

В ретроспективном анализе A.A. Mokdad et al. показали значимое увеличение ОВ с 21 мес. до 26 мес. при неоадъювантном лечении в сравнении с адъювантным у пациентов с резектабельным РПЖ [20]. A J. Franko et al. дополнили эти результаты, показавшие преимущество НАдХТ над НАдХЛТ. У пациентов с раком головки ПЖ I–III стадий, получивших НАдХЛТ, в том числе в комбинации с НадХТ, медиана ОВ оказалась ниже,чем с одной НАдХТ (22,9 мес. против 25,6 мес. и против 26,9 мес.). Важно отметить, что вариант предоперационного лечения не повлиял на 30- и 90-дневную послеоперационную летальность [21]. Но для доказательной медицины этих данных было недостаточно.

В 2018 г. были опубликованы результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования II/III фазы, в котором было продемонстрировано увеличение двухгодичной ОВ с 26,1% до 40,7% и медианы ОВ с 12 мес. до 21 мес. (p=0,028) после операции с НАдХЛТ до 54 Гр с гемцитабином по сравнению с АдХЛТ при погранично-резектабельном РПЖ. Удалить опухоль удалось у 17 из 24 пациентов, завершивших НАдХЛТ, и у 18 из 23 пациентов, оперированных на первом этапе, но частота R0-резекций оказалась значимо выше после НАдХЛТ (51,8% против 26,1%, p=0,004) [22]. При этом частота отдаленного метастазирования была высокой в обеих группах и составила 71% и 89% соответственно. Отсюда авторы делают вывод о преимуществах неоадъювантного лечения в сравнении с операцией на первом этапе, но считают необходимым поиск более эффективных схем лечения. Комментируя эти результаты, M.H. Katz et al. посчитали, что рассматривать НАдХЛТ в качестве стандарта лечения РПЖ преждевременно, поскольку лишь 63% пациентов смогли завершить лечение – преимущественно из-за отдаленного прогрессирования, но отчасти также из-за высокой токсичности НАдХЛТ. При этом еще и большая часть рецидивов локализовалась в ложе опухоли [23].

Спустя несколько лет M.H. Katz et al. провели собственное исследование, Alliance A021501, ставшее первым рандомизированным исследованием, в котором была применена СТЛТ после НАдХТ при погранично-резектабельном РПЖ [24]. 126 пациентов были рандомизированы на получивших 8 циклов НАдХТ по схеме mFOLFIRINOX, или 7 циклов mFOLFIRINOX и СТЛТ с дозой 33–40 Гр за 5 фракций или гипофракционную ЛТ с дозой 25 Гр за 5 фракций. Пациенты без прогрессии были прооперированы и получили адъювантно еще 4 цикла mFOLFOX6. Но 8 циклов НАдХТ mFOLFIRINOX оказались эффективнее НАдХТ с ЛТ: медиана ОВ достигла 31 мес. против 17 мес. соответственно [24]. Позднее авторы посчитали необходимым оценить качество ЛТ. Повторный анализ показал, что в 30% случаев имели место отклонения от протокола относительно контуров или плана ЛТ [25]. Из-за небольшого количества случаев не удалось установить, повлияли ли эти отклонения на результаты, но репутации НАдЛТ был нанесен серьезный ущерб.

Для повышения статистической значимости результатов исследований был проведен ряд метаанализов, но преимущество НАдХЛТ над НАдХТ и операцией на первом этапе так и не удалось подтвердить. В 2019 г. группа китайских авторов во главе с Q. Hu опубликовали результаты метаанализа, включавшего 14 исследований и 1056 пациентов с резектабельным, погранично-резектабельным и нерезектабельным РПЖ. В парном анализе НАдХЛТ по сравнению с НАдХТ показала более высокие показатели ОВ (ОР 0,8, 95% ДИ 0,60–0,99, p<0,001), а в сетевом метаанализе прослеживалось еще и значимое увеличение R0-резекций после НАдХЛТ по сравнению с операцией на первом этапе (ОР 0,15, 95% ДИ 0,02–0,56) [26]. В 2020 г. другой метаанализ, включавший 15 исследований и 552 пациента с резектабельным и погранично-резектабельным РПЖ, показал, что частота R0-резекций также была выше среди получивших НАдЛТ (88,0% против 97,6%, p=0,045), но различий в достижении полного патоморфологического ответа и ОВ по сравнению с НАдХТ не было [27].

Вместе с тем сторонникам НАдХЛТ удалось доказать ее преимущество над АдХТ. В исследовании PREOPANC-1 пациенты с резектабельным и погранично-резектабельным РПЖ были рандомизированы на оперированных с АдХТ с гемцитабином (6 циклов) и на получавших на первом этапе 3 цикла НАдХТ с гемцитабином и одновременной ЛТ с дозой 36 Гр за 15 фракций с последующей операцией и еще 4

циклами АдХТ с гемцитабином. Уровень R0-резекций был почти в 2 раза выше в группе с неоадъювантным лечением, но и токсичность оказалась высокой. Около 10% пациентов не завершили НАдХЛТ именно из-за токсичности и еще 12% пациентов – из-за прогрессии заболевания. Преимущество в ОВ (наибольшее в когорте с погранично-резектабельным РПЖ) было на стороне НАдХЛТ, как по показателям трехлетней ОВ (16,6% против 27,7%), так и пятилетней ОВ (6,5% против 20,5%) [28].

Сложнее было доказать преимущество НАдХЛТ над НАдХТ. На конгрессе ESMO в 2023 г. были озвучены результаты исследования III фазы PREOPANC-2, в котором пациенты были рандомизированы на группу с 8 циклами НАдХТ по схеме FOLFIRINOX и группу с НАдХЛТ с гемцитабином, как в исследовании PREOPANC-1. Авторы были настолько уверены в преимуществах НАдХЛТ, что не предусмотрели группу с операцией на первом этапе. Но значимых различий в медиане продолжительности жизни в группах с НАдХТ (FOLFIRINOX) и НАдХЛТ (22 мес. и 21 мес. соответственно) достичь не удалось [29].

В исследовании ESPAC-5f пациенты были рандомизированы на тех, кто начал лечение с операции и 3 группы с неоадъювантным лечением: ХТ с гемцитабином и карбоплатином или ХТ по схеме FOLFIRINOX или ХЛТ с дозой 50,4 Гр за 28 фракций с капецитабином с последующей операцией. Одногодичная ОВ хотя и была выше после НАдХЛТ по сравнению с первичной операцией (60% против 39%), но оказалась значимо ниже в сравнении с группами с НАдХТ, где одногодичная ОВ достигла 78% и 84% соответственно [30].

НАдХЛТ продемонстрировала преимущества в выживаемости по сравнению с первичной операцией, но оказалась менее эффективной в сравнении с НАдХТ при погранично-резектабельном РПЖ в рандомизированных исследованиях ALIANCE A021501, ESPAC5f и PREOPANC-2 [24, 29, 30]. В результате лечение нерезектабельного и погранично-резектабельного РПЖ принято начинать с НАдХТ, причем предпочтительна схема FOLFIRINOX или комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела [5, 7, 8], а российским специалистам вообще не рекомендовано применение ЛТ и ХЛТ в неоадъювантном режиме вне рамок клинических исследований [7].

Лучевая терапия нерезектабельного рака поджелудочной железы

Теоретически, для пациентов с нерезектабельным РПЖ лучевая терапия должна была бы стать неотъемлемым компонентом лечения, как единственный вариант локального воздействия. Но на практике все оказалось сложнее. В 2013 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, в котором 1128 пациентов получали один из трех вариантов лечения: лучевую терапию, химиолучевую терапию или химиотерапию. Выживаемость пациентов после ХЛТ оказалась выше в сравнении с одной ЛТ, но была сопоставима с выживаемостью после ХТ при большей токсичности комплексного лечения [31]. А 2 исследования (ECOG-4201 и FFCD-SFRO) и вовсе были остановлены досрочно из-за отсутствия преимуществ ХЛТ как с гемцитабином, так и с 5-фторурацилом по сравнению с одной химиотерапией. ХЛТ сопровождалась еще и большей токсичностью [32].

В рандомизированном исследовании III фазы LAP-07 также не удалось улучшить выживаемость при ХЛТ с дозой 50,4 Гр за 28 фракций с капецитабином по сравнению с одной ХТ, хотя риск локальной прогрессии оказался все же ниже после ХЛТ: 34% против 65% [33]. Неудачными оказались и попытки эскалировать дозу конвенциональной ЛТ. В исследовании FFCD/SFRO доза ЛТ на опухоль и ЛУ высокого риска была увеличена до 60 Гр с одновременной ХТ на основе 5-фторурацила и цисплатина, либо проводилась только ХТ с гемцитабином. Результаты ХЛТ при весьма высокой токсичности оказались хуже: 75% пациентов так и не смогли получить запланированную дозу облучения [32]. Высокая токсичность ХЛТ в ранних исследованиях объяснялась облучением больших объемов, включавших кроме опухоли и 1–1,5 см зоны субклинического распространения с элективным облучением ЛУ высокого риска и применением 3D-конформной ЛТ с ограниченными возможностями защиты прилежащих органов риска [32, 34].

Поэтому дальнейшие усилия были направлены на попытку эскалировать дозу облучения без увеличения токсичности за счет оптимизации объема облучения и применения высокопрецизионных технологий ЛТ. Одна из проблем ЛТ РПЖ связана с гастроинтестинальной токсичностью, тяжесть которой возрастает с увеличением объема облучения, в том числе при так называемом элективном облучении регионарных ЛУ. Облучение только пораженных ЛУ снижает риск токсичности ЛТ, но может ухудшить локальный контроль (ЛК). Однако группа японских авторов во главе с R. Umezawa опровергла эти опасения [35]. Еще ранее было установлено, что большая часть рецидивов после удаления опухоли ПЖ локализуется в бассейне чревной артерии (ЧА) и верхней мезентериальной артерии (ВМА) [36]. ЛУ вдоль этих артерий включаются в объем элективного облучения при местнораспространенном РПЖ. Причем эта область перекрывается в большей или меньшей степени, если облучаются только опухоль ПЖ и пораженные ЛУ [35]. В исследовании R. Umezawa et al. перекрытие объема, включающего опухоль и пораженные ЛУ, с ЛУ вдоль ЧА составляло 61% и 13% при опухоли тела, хвоста и головки ПЖ соответственно, а медиана перекрытия с ЛУ вдоль ВМА составила 34% и 26% соответственно, но этого оказалось достаточно для достижения высокого локального контроля. Облучению в дозе 50,4 Гр за 28 фракций с ХТ подвергалась опухоль ПЖ и только

пораженные ЛУ, но локальные рецидивы в области ЧА и ВМА были лишь у 4 из 59 пациентов [35]. Отказ от элективного облучения ЛУ позволил снизить токсичность ХЛТ без ухудшения результатов лечения [35, 37].

И наконец, появление модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) повысило безопасность ЛТ в сравнении с 3D-конформной ЛТ. В исследовании S. Krishnan et al. при облучении опухолей ПЖ, удаленных более, чем на 1 см от полых органов, удалось повысить значение биологической эффективной дозы (БЭД) до 70 Гр и более, избежав токсичности Grade≥3. Пациенты получали индукционную ХТ и одновременную ХЛТ с капецитабином. При ХЛТ с БЭД >70 Гр в сравнении с БЭД ≤70 Гр общая выживаемость была выше: медиана ОВ составила 17,8 мес. против 15 мес., трехлетняя ОВ – 31% против 9% соответственно [38]. В данном исследовании, как и в ряде других, применялась технология IMRT с симультанным интегрированным бустом (simultaneous integrated boost – SIB) для ограничения дозы в прилежащих органах риска (двенадцатиперстная кишка, желудок, кишечник) [6, 38]. В качестве примера R. Jäger et al. приводили схему ЛТ с умеренным гипофракционированием с дозой 54 Гр за 25 фракций в опухоли и ограничением дозы до 45 Гр за 25 фракций в облучаемом объеме вблизи полых органов риска [6].

Сокращение облучаемого объема в комбинации с техникой контроля дыхания открыли новую эру в лечении смещающихся с дыханием новообразований, в том числе и рака ПЖ – эру высокопрецизионной стереотаксической лучевой терапии. В 2021 г. M.H. Katz et al. в первом рандомизированном исследовании применили СТЛТ после 7 циклов НАдХТ [24]. Однако еще предстояло доказать ее преимущество над конвенциональной ЛТ.

Стереотаксическая лучевая терапия в лечении рака поджелудочной железы

Доза СТЛТ по показателю эквивалентной и биологической эффективной дозы (табл. 1) значительно превосходит возможности конвенционального облучения, что позволяет надеяться на достижение более высоких результатов ЛТ у пациентов с радиорезистентной аденокарциномой ПЖ.

Применение аблятивной СТЛТ у пациентов с РПЖ требовало гарантии безопасности. Приемлемая токсичность СТЛТ наряду с высоким ЛК были прослежены в целом ряде проспективных исследований. Гастроинтестинальная токсичность Grade ≥3 была низкой, либо вообще отсутствовала (табл. 2).

Дальнейшие исследования были направлены на поиск оптимальной схемы СТЛТ. В многоцентровом исследовании B. Salas et al. предложили 3 схемы СТЛТ для пациентов с погранично-резектабельным РПЖ и нерезектабельным РПЖ: 45 Гр, 50 Гр и 55 Гр за 5 фракций с симультанным бустом и ограничением дозы до 33 Гр на планируемый объем, прилежащий к органам риска. Большинство пациентов (41 из 62) предварительно получили 4 цикла ХТ. Уровень дозы буста определялся возможностью соблюдения дозовых ограничений в органах риска. Важным результатом исследования стала низкая гастроинтестинальная токсичность – как ранняя, так и поздняя, – а токсичности Grade ≥3 не было совсем [44]. При этом одногодичная ОВ достигла 96%, двухлетняя – 49%. Для обеспечения точности доставки дозы применялись технология контроля дыхания и рентгеноконтрастные метки для отслеживания положения опухоли во время сеанса облучения, причем в качестве таковых могли использоваться и металлические стенты, установленные в желчные протоки [44].

В ретроспективном анализе, проведенном в Онкологическом центре имени М.Д. Андерсона Техасского университета, сравнили результаты СТЛТ с медианой дозы 36 Гр за 5 фракций и конвенциональной ЛТ: 3D-конформной ЛТ или ЛТ с модуляцией интенсивности с медианой дозы 50,4 Гр за 28 фракций [45]. Все пациенты получили НАдХТ в течение 2–6 мес. до облучения. Резектабельность оказалась выше среди пациентов, получивших СТЛТ: 38,6% против 23,4%, несколько выше была и медиана ОВ: 29,6 мес. против 24,1 мес. соответственно. Многофакторный анализ не подтвердил различий в ОВ в зависимости от технологии ЛТ, хотя уровень биологической эффективной дозы более 70 Гр был почти у половины пациентов в группе СТЛТ и не был достигнут в группе конвенциональной ЛТ. Выживаемость же оказалась выше среди оперированных [45]. Непродолжительность СТЛТ уже можно было считать важным преимуществом в сравнении с конвенциональной ЛТ. Но сторонники СТЛТ все же были уверены, что смогут доказать и большую эффективность метода. В ретроспективном анализе,

Таблица 1.

Значение эквивалентной (EQD_2) и биологической эффективной ($БЭД_{10}$) доз при конвенциональной ЛТ и СТЛТ (α/β 10 Гр)

Суммарная доза	Количество фракций	EQD2	БЭД10
50,4 Гр	28	44,88 Гр	56,47 Гр
33 Гр	5	45,65 Гр	54,78 Гр
45 Гр	5	71,25 Гр	85,5 Гр
50 Гр	5	83,33 Гр	100 Гр
55 Гр	5	96,25 Гр	115,5 Гр

Таблица 2.

Результаты проспективных исследований с применением СТЛТ при погранично-резектабельном и нерезектабельном РПЖ

Исследование	n	РПЖ	СТЛТ	ХТ	ЛК	ОВ медиана	Гастроинтестинальная токсичность
Herman et al., 2014 [39]	49	МР РПЖ	33 Гр/ 5 фр.	ИХТ и КХТ: Гемцитабин	1 г: 78%	13,9 мес.	Ранняя G3: 10.2%; G4: 2% Поздняя G3: 6.4%; G4: 2%
Teriaca et al., 2021 [40]	39	МР РПЖ	40 Гр / 5 фр.	ИХТ: FOLFIRINOX (8 циклов) + СТЛТ + О (14%)	1 г: 87% 3 г: 53%	18 мес.	Ранняя G3: 10.2%
«STEP» Comito et al., 2023 [41]	45	МР РПЖ	45 Гр / 5 фр.	ИХТ и КХТ	1 г: 87% 2 г: 87%	11,8 мес.	Ранняя ≥ G3: 0% Поздняя ≥ G3: 0%
Chen Zhao et al., 2020 [42]	45	МР или ПР РПЖ	40–62 Гр/ 5-10 фр.	ИХТ + СТЛТ + О (71.1%)	1 г: 95%	13,8 мес.	Ранняя G3: 0 Поздняя G3: 0
Zhu et al., 2021 [43]	63	МР РПЖ	35-40 Гр / 5 фр.	КХТ: 6 циклов	–	14,4 мес.	Ранняя G3: 14.3% Поздняя G3: 4.8%

Примечание. Фр. – фракции; ЛК – локальный контроль; ОВ – общая выживаемость; МР РПЖ – местнораспространенный рак поджелудочной железы; ПР РПЖ – погранично-резектабельный рак поджелудочной железы; О – операция; ИХТ – индукционная ХТ, КХТ – консолидирующая ХТ.

включавшем 8450 пациентов с аденокарциномой ПЖ T2-4N0-2M0, 7819 пациентов получили конвенциональную ЛТ и 631 пациент – СТЛТ [46]. При сопоставлении показателей склонности (Propensity score matching) преимущество в выживаемости оказалось на стороне СТЛТ: медиана ОВ составила 13,9 мес. против 11,6 мес., двухлетняя ОВ достигла 21,7% против 16,5% (p=0,004) соответственно [46].

В систематическом обзоре и метаанализе 18 исследований сравнили результаты СТЛТ с медианой дозы 30 Гр за 5 фракций и индукционной или консолидирующей ХТ и результаты конвенциональной ЛТ с медианой дозы 50,4 Гр за 28 фракций с одновременной ХТ при нерезектабельном РПЖ [47]. Двухлетняя ОВ достигла 26,9% после СТЛТ и лишь 13,7% – после конвенциональной ЛТ. Ранняя токсичность Grade 3/4 была выше при конвенциональной ЛТ (37,7% против 5,6%), но не было значимых различий в поздней токсичности Grade 3/4, составившей 9,0% и 10,1% соответственно [47].

Высокая точность доставки дозы при СТЛТ сказалась и на риске послеоперационных осложнений при погранично-резектабельном РПЖ. В Больнице Джонса Хопкинса (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA) изучили послеоперационные осложнения среди 168 пациентов, получивших до операции стандартную ХЛТ или СТЛТ [48]. Несмотря на большее значение БЭД при СТЛТ послеоперационные осложнения Grade ≥3 были сопоставимы в обеих группах (23% против 28%, p=0,471), в том числе не было различий в риске послеоперационных кровотечений и инфекционных осложнений [48].

Весьма эффективной в быстром достижении паллиативного эффекта и улучшении качества жизни пациентов с РПЖ оказалась СТЛТ с эквивалентной дозой 54 Гр за 3–6 фракций. В систематическом обзоре 11 исследований среди 292 пациентов с нерезектабельным РПЖ локальный контроль удалось достичь в 71,7%. Также был отмечен регресс гипербилирубинемии и болевого синдрома, тошноты и рвоты. [49]. Но для достижения аблятивного эффекта и увеличения ОВ все же необходимы более высокие уровни дозы, превышающие по значению БЭД 70 Гр [38]. Стремление безопасно эскалировать дозу ЛТ легло в основу концепции COMBO-Therapy, предложенной S. Parisi et al. [50]. 13 пациентов с нерезектабельным РПЖ получили индукционную ХТ с гемцитабином в монорежиме или в комбинации с наб-паклитакселом с последующей ХЛТ с дозой 50,4–54 Гр с разовой дозой 1,8 Гр на опухоль и ЛУ высокого риска. В дальнейшем 8 пациентам была проведена СТЛТ на опухоль в дозе 10–21 Гр за 1-3 фракции. Из 5 пациентов без СТЛТ в трех случаях была отмечена опухолевая прогрессия. Среди же пациентов, завершивших лечение со СТЛТ, двухлетний ЛК и двухлетняя ОВ достигли 73% и 54% соответственно [50]. На сегодняшний день нет оснований отдать предпочтение какой-либо из схем СТЛТ, но в рекомендациях NCCN предлагается подведение 35–45 Гр за 3 фракции или 25–50 Гр за 5 фракций [5]. Большие значения дозы имеют несомненное преимущество, но только при условии соблюдения рекомендованных ограничений для органов риска.

Очевидно, СТЛТ является наиболее перспективным вариантом ЛТ у пациентов с РПЖ. Кроме воз-

можности увеличения биологической эффективной дозы, необходимо отметить еще одно важное преимущество СТЛТ – быстрое освобождение опухолевых антигенов, что повышает иммуногенные свойства самой ЛТ и является основанием для ее комбинации с иммунотерапией.

Лучевая терапия и иммунотерапия в лечении рака поджелудочной железы

Аденокарцинома ПЖ относится к иммунологически «холодным», резистентным к иммунотерапии опухолям [51]. Причем одной из причин резистентности к ИТ является иммуносупрессивное микроокружение опухоли. Оно же определяет и резистентность к ЛТ [52]. Предположили, что изменение микроокружения опухоли под воздействием ионизирующего излучения может усилить эффект ИТ, которая, в свою очередь, позволит реализовать иммуногенные свойства самой ЛТ [51, 53]. Но в реальности нередко приходится наблюдать иммуносупрессивный эффект облучения из-за повреждения циркулирующих в крови лимфоцитов, отличающихся высокой радиочувствительностью, что подтверждает сопровождающая ЛТ лимфопения. По сравнению с конвенциональной ЛТ, при СТЛТ меньше объем и продолжительность облучения – а следовательно, меньшее количество лимфоцитов подвергается облучению; значит, и иммуносупрессия должна быть менее выражена. Группе китайских специалистов во главе с G. Wu удалось подтвердить эту гипотезу. В их исследовании 100 пациентам с местнораспространенным РПЖ проводилась конвенциональная ЛТ с дозой 50,4 Гр за 28 фракций либо СТЛТ с дозой 35 Гр за 5 фракций [54]. Все пациенты получали ХТ с 5-фторурацилом или капецитабином или получали нелфинавир (Nelfinavir). Медиана самого низкого значения лимфоцитов была значимо ниже ($p<0,0001$), а медиана снижения лимфоцитов с течением времени была наибольшей ($p<0,0001$) в группе конвенциональной ЛТ по сравнению с группой СТЛТ, хотя в медиане ОВ не было значимых различий. Но среди оперированных пациентов ОВ оказалась значимо выше в группе СТЛТ и ХТ в сравнении с нелфинавиром ($p=0,03$). Была отмечена и незначимая тенденция к увеличению ОВ по сравнению с группой конвенциональной ЛТ. В другом китайском исследовании II фазы пациенты с рецидивом аденокарцинмы ПЖ с мутацией *KRAS* и положительным PD-L1-статусом получали СТЛТ с дозой 35–40 Гр за 5 фракций с ИТ (пембролизумаб 200 мг раз в 3 недели и траметиниб 2 мг в день) или с ХТ (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1 и 8 дни 21-дневного цикла) [55]. Медиана ОВ оказалась выше в группе СТЛТ с $БЭД_{10}$ ≥65 Гр и ИТ (15,1 мес. против 12,4 мес.), но эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,7$), хотя выживаемость без прогрессии была значимо выше ($p=0,002$). Различия в показателях выживаемости между группами с ИТ или гемцитабином и СТЛТ при $БЭД_{10}$ равной 60–65 Гр отсутствовали [55]. Очевидно, иммуномодулирующий эффект СТЛТ в комбинации с ИТ реализуется наиболее полно при большем значении дозы, что следует учесть в будущих исследованиях. Вместе с тем уже сегодня есть основания для применения СТЛТ совместно с ИТ при метастатическим РПЖ в надежде на их синергизм.

Заключение

Завершенные рандомизированные исследования не подтверждают преимуществ ЛТ и ХЛТ перед ХТ в лечении РПЖ различной распространенности. Значительно более масштабные по количеству пациентов ретроспективные исследования не столь категоричны, что может быть основанием для новых исследований, особая роль в которых, по всей видимости, будет принадлежать СТЛТ.

Впрочем, и сегодня отношение к ЛТ среди специалистов неоднозначно. Рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) допускают применение ЛТ, конвенциональной и стереотаксической, в неоадъювантном и адъювантном режимах при резектабельном или погранично-резектабельном РПЖ, или в качестве компонента самостоятельной ХЛТ при нерезектабельном РПЖ, с паллиативной целью при местнораспространенном РПЖ и отдаленных метастазах. ЛТ предпочтительна в комбинации с ХТ и после завершения индукционной ХТ [5]. В то же время европейские и российские рекомендации ограничивают применение ЛТ у пациентов с аденокарциномой ПЖ рамками исследований, либо лишь с паллиативной целью [7, 8]. При этом очевидны преимущества высокопрецизионных технологий современной ЛТ в безопасном достижении аблятивного уровня доз, что позволяет надеяться на изменение роли ЛТ в лечении РПЖ уже в ближайшее время.

Список литературы

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М. – 2024. – 262 с.

2. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer statistics. CA Cancer // J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 7–33.

3. *Falco M., Masoj´B., Sulikowski T.* Radiotherapy in Pancreatic Cancer: To Whom, When, and How? // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – P. 3382.

4. *Fischer R.* Early Recurrence of Pancreatic Cancer After Resection and During Adjuvant Chemotherapy // Saudi Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 118–121.

5. NCCN Guidelines Version 1.2024 – September 25, 2024 Pancreatic Adenocarcinoma. www. nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed 25 Sep 2024.

6. *Jäger R., Weigel R., Forthuber B., Ganswindt U.* Integrating radiation oncology into the management of pancreatic cancer // Eur Surg. – 2019. – Vol. 51. – P. 139–145.

7. Клинические рекомендации – Рак поджелудочной железы – 2024 – Утверждены Минздравом РФ. – 79 с.

8. *Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., et al.* Cancer of the pancreas: EMSO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up // AnnOncol. – 2015. – Vol. 26(suppl.5). – P. 56–68.

9. *Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski, K., et al.* Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Long-term Outcomes Among Patients with Resected Pancreatic Cancer: The CONKO-001 randomized trial // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1473–1481.

10. *Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran, C.M., 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. – Vol. 389. – P. 1011–1024.

11. *Smeenk H.G., van Eijck C.H.J., Hop W.C., 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. – Vol. 246. – P. 734–740.

12. *Ren F., Xu Y.C., Wang H.X., Tang L., Ma Y.* Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? // Pancreatology. – 2012. – Vol. 12. – P. 162–169.

13. *Liao W.C., Chien K.L., Lin Y.L., et al.* Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 1095–1103.

14. *Kooby D.A., Gillespie T.W., 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. – Vol. 20. – P. 3634–3642.

15. *Raoof M., Blakely A.M., Melstrom L.G., et al.* Adjuvant chemotherapy versus chemoradiation in high-risk pancreatic adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis // Cancer Med. – 2019 Oct. – Vol. 8, № 13. – P. 5881–5890.

16. *Regine W.F., Winter K.A., Abrams R., Safran H., Hoffman J.P., Konski A., 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. – Vol. 18. -P. 1319–1326.

17. *Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., Adenis A., et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 19. – P.1817–25.

18. *Shi X., Peng J., Jiang H., Gao Y., Wang W., Zhou F.* Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy on Survival of Resected Pancreatic Adenocarcinoma Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 651671.

19. *Morganti A.G., Cellini F., Buwenge M., Arcelli A., Alfieri S., Calvo F.A., et al.* Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: Impact of radiotherapy dose on survival // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19. – P. 569.

20. *Mokdad A.A., Minter R.M., Zhu H., Augustine M.M., Porembka M., Wang S., et al.* Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 515–522.

21. *Franko J., Hsu H., Thirunavukarasu P., Frankova D., Goldman C.* Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 43. – P. 351–357.

22. *Jang J.Y., Han Y., Lee H., Kim S.W., Kwon W., Lee K.H. et al.* Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial //Ann Surg. – 2018 Aug. – Vol. 268, № 2. – P. 215–222.

23. *Katz M.H., Kim M.P., Tzeng C.W., Lee J.E.* Preoperative Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The New Standard? // Ann Surg. – 2018 Aug. – Vol. 268, № 2. – P. 223–224.

24. *Katz M.H.G., Shi Q., Meyers J., Herman J., Choung M., Wolpin B., et al.* Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas // JCO. Wolters Kluwer. – 2021. – Vol. 39, № 3_suppl. – P. 377–377.

25. *Tchelebi L.T., Segovia D., Smith K., Shi Q., Fitzgerald T.J., Chuong M.D., et al.* Radiation Therapy Quality Assurance Analysis of Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2024 September 01. – Vol. 120, № 1. – P. 111–119.

26. *Hu Q., Wang D., Chen Y., Li X., Cao P., Cao D.* Network meta-analysis comparing neoadjuvant chemoradiation, neoadjuvant chemotherapy and upfront surgery in patients with resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma // Radiat Oncol. – 2019 Jul 10. – Vol. 14, № 1. – P. 120.

27. *Janssen Q.P., van Dam J.L., Kivits I.G., Besselink M.G., van Eijck C.H.J., et al.* Added Value of Radiotherapy Following Neoadjuvant FOLFIRINOX for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Ann Surg Oncol. – 2021 Dec. – Vol. 28, № 13. – P. 8297–8308.

28. *Versteijne E., van Dam J.L., Suker M., Janssen Q.P., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., 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.

29. *Janssen Q.P., van Dam J.L, Bonsing B.A., Bos H., Bosscha K.P., Coene P.P.L.O., et al.* Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21. – P. 300.

30. *Ghaneh P., Palmer D., Cicconi S., Jackson R., Halloran C.M., Rawcliffe C. 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 Feb. – Vol. 8, № 2. – P. 157–168.

31. *Chen Y., Sun X.J., Jiang T.H., Mao A.W.* Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 7461–7471.

32. *Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., Rougier P., Mariette C., Bouché O., 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.

33. *Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru 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. – P. 1844–1853.

34. *Loehrer P.J., Feng Y.Y., Cardenes H., Wagner L., Brell J.M., Cella D., 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.

35. *Umezawa R., Ito Y., Wakita A., Nakamura S., Okamoto H., Takahashi K. et al.* How Much Was the Elective Lymph Node Region Covered in Involved-Field Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer? Evaluation of Overlap Between Gross Target Volume and Celiac ArteryeSuperior Mesenteric Artery Lymph Node Regions // Advances in Radiation Oncology. – 2020. – Vol. 5. – P. 377–387.

36. *Dholakia A.S., Kumar R., Raman S.P., Moore J.A., Ellsworth S., McNutt T., et al.* Mapping patterns of local recurrence after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: A new approach to adjuvant radiation field design // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2013. – Vol. 87. – P. 1007–1015.

37. *Rakhra S., Strauss J.B., Robertson J., McGinn C.J., Kim T., Huang J., et al.* Hypofractionated Conformal Radiotherapy with Concurrent Full-Dose Gemcitabine Versus Standard Fractionation Radiotherapy with Concurrent Fluorouracil for Unresectable Pancreatic Cancer: A Multi-Institution Experience // J. Gastrointest. Cancer. – 2016. – Vol. 47. – P. 196–201.

38. *Krishnan S., Chadha A.S., Suh Y., Chen H.-C., Rao A., Das P., et al.* Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation // Int. J. Radiat. Oncol. – 2016. – Vol. 9. – P. 755–765.

39. *Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A., Dholakia A.S., Raman S.P., Hacker-Prietz A., et al.* Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma // Cancer. – 2014. – Vol. 121. – P. 1128–1137.

40. *Teriaca M., Loi M., Suker M., Eskens F., van Eijck C., Nuyttens J.* A phase II study of stereotactic radiotherapy after FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial): Long-term outcome // Radiother. Oncol. – 2020. – Vol. 155. – P. 232–236.

41. *Comito T., Massaro M., Teriaca M.A., Franzese C., Franceschini D., Navarria P., et al.* Can STEreotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Improve the Prognosis of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer? Long-Term Clinical Outcomes, Toxicity and Prognostic Factors on 142 Patients (STEP Study) // Curr Oncol. – 2023 Jul 24. – Vol. 30, № 7. – P. 7073–7088.

42. *Chen-Zhao X., H,rnando O., López M., Sánchez E., Montero A., García-Aranda M., et al.* A prospective observational study of the clinical and pathological impact of stereotactic body radiotherapy (SBRT) as a neoadjuvant strategy of chemoradiation in pancreatic cancer // Clin. Transl. Oncol. – 2020. – Vol. 22. – P. 1499–1505.

43. *Zhu X., Cao Y., Lu M., Zhao X., Jiang L., Ye Y., Ju X., Zhang H.* Stereotactic body radiation therapy with sequential S-1 for patients with locally advanced pancreatic cancer and poor performance status: An open-label, single-arm, phase 2 trial // Radiother. Oncol. – 2021. – Vol. 162. – P. 178–184.

44. *Salas B., Ferrera-Alayón L., Espinosa-López A., Vera-Rosas A., Salcedo E., Kannemann A., et al.* Dose-escalated SBRT for borderline and locally advanced pancreatic cancer. Feasibility, safety and preliminary clinical results of a multicenter study // Clin Transl Radiat Oncol. – 2024 Feb 23. – Vol. 45. – P. 100753.

45. *Abi Jaoude J., Thunshelle C.P., Kouzy R., Nguyen N.D., Lin D., Prakash L., et al.* Stereotactic Versus Conventional Radiation Therapy for Patients With Pancreatic Cancer in the Modern Era // Adv Radiat Oncol. – 2021 Jul 29. – Vol. 6, № 6. – P. 100763.

46. *Zhong J., Patel K., Switchenko J., Cassidy R.J., Hall W.A., Gillespie T., Patel P.R., Kooby D., Landry J.* Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation // Cancer. – 2017 Sep 15. – Vol. 123, № 18. – P. 3486–3493.

47. *Tchelebi L.T., Lehrer E.J., Trifiletti D.M., Sharma N.K., Gusani N.J., Crane C.H., Zaorsky N.G.* Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis // Cancer. – 2020 May 15. – Vol. 126, № 10. – P. 2120–2131.

48. *Blair A.B., Rosati L.M., Rezaee N., Gemenetzis G., Zheng L., Hruban R.H., et al.* Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy // Surgery. – 2018 May. – Vol. 163, № 5. – P. 1090–1096.

49. *Vornhülz M., Anton S., Eross B., Szakács Z., Hegyi P., Regel I., et al.* Role of stereotactic body radiation in the enhancement of the quality of life in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review // Radiat Oncol. – 2022 Jun 17. – Vol. 17, № 1. – P. 108.

50. *Parisi S., Ferini G., Cacciola A., Lillo S., Tamburella C., Santacaterina A., et al.* A non-surgical COMBO-therapy approach for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: Preliminary results of a prospective study // La Radiol. Med. – 2022. – Vol. 127. – P. 214–219.

51. *Erdem S., Narayanan J.S., Worni M., Bolli M., White R.R.* Local ablative therapies and the effect on antitumor immune responses in pancreatic cancer – A review // Heliyon. – 2023 Dec 12. – Vol. 10, № 1. – P. e23551.

52. *Zhang H., Xu W., Zhu H., Chen X., Tsai H.* Overcoming the limitations of immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Combining radiotherapy and metabolic targeting therapy // Journal of Cancer. – 2024. – Vol. 15, № 7. – P. 2003–2023.

53. *Seshacharyulu P., Baine M.J., Souchek J.J., Menning M., Kaur S., Yan Y., et al.* Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer // Biochim Biophys Acta. – 2017. August. – Vol. 1868, № 1. – P. 69–92.

54. *Wu G., Baine M.J., Zhao N., Li S., Li X., Lin C.* Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy compared to conventional fractionated radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer // BMC Cancer. – 2019 Oct 22. – Vol. 19, № 1. – P. 977.

55. *Zhu X., Liu W., Cao Y., Ju X., Zhao X., Jiang L., et al.* Effect of stereotactic body radiotherapy dose escalation plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy dose escalation plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection on survival outcomes: a secondary analysis of an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial // EClinicalMedicine. – 2023. – Vol. 55. – P. 101764.

Reference

1. [*Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O.* Status of cancer care for population of Russia in 2023. MNIOI named after P.A. Herzen, National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. 2024. (In Russ)].

2. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer statistics. CA Cancer. J. Clin. 2021; 71: 7-33.

3. *Falco M., Masoj˙B., Sulikowski T.* Radiotherapy in Pancreatic Cancer: To Whom, When, and How? Cancers. 2023; 15: 3382. Doi:10.3390/ cancers15133382.

4. *Fischer R.* Early Recurrence of Pancreatic Cancer After Resection and During Adjuvant Chemotherapy. Saudi Journal of Gastroenterology. 2012; 18(2): 118-121.

5. NCCN Guidelines Version 1.2024 – September 25, 2024 Pancreatic Adenocarcinoma. www. nccn.org/ professionals/physician_gls. Accessed 25 Sep 2024.

6. *Jäger R., Weigel R., Forthuber B., Ganswindt U.* Integrating radiation oncology into the management of pancreatic cancer. Eur Surg. 2019; 51: 139–145. Doi:10.1007/s10353-019-0577-x.

7. [Clinical guidelines – Pancreatic Cancer – 2024 – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. – 79 p. Russ)].

8. *Ducreux M., Cuhna A.Sa., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., et al.* Cancer of the pancreas: EMSO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. AnnOncol. 2015; 26(suppl.5): 56-68.

9. *Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski, K., 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.

10. *Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran, C.M., 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.

11. *Smeenk H.G., van Eijck C.H.J., Hop W.C., 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.

12. *Ren F., Xu Y.C., Wang H.X., Tang L., Ma Y.* Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: continue or stop? Pancreatology 2012; 12: 162-169.

13. *Liao W.C., Chien K.L., Lin Y.L., et al.* Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14: 1095-1103.

14. *Kooby D.A., Gillespie T.W., 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.

15. *Raoof M., Blakely A.M., Melstrom L.G., et al.* Adjuvant chemotherapy versus chemoradiation in high-risk pancreatic adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. Cancer Med. 2019 Oct; 8(13): 5881-5890. Doi: 10.1002/cam4.2491. Epub 2019 Aug 15.

16. *Regine W.F., Winter K.A., Abrams R., Safran H., Hoffman J.P., Konski A., 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.

17. *Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécouarn Y., Adenis A., et al.* FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011; 364(19): 1817-25.

18. *Shi X., Peng J., Jiang H., Gao Y., Wang W., Zhou F.* Impact of Adjuvant Chemoradiotherapy on Survival of Resected Pancreatic Adenocarcinoma Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. Front. Oncol. 2021; 11: 651671.

19. *Morganti A.G., Cellini F., Buwenge M., Arcelli A., Alfieri S., Calvo F.A., et al.* Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: Impact of radiotherapy dose on survival. BMC Cancer. 2019; 19: 569.

20. *Mokdad A.A., Minter R.M., Zhu H., Augustine M.M., Porembka M., Wang S., et al.* Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. J. Clin. Oncol. 2017; 35: 515-522.

21. *Franko J., Hsu H., Thirunavukarasu P., Frankova D., Goldman C.* Chemotherapy and radiation components of neoadjuvant treatment of pancreatic head adenocarcinoma: Impact on perioperative mortality and long-term survival. Eur. J. Surg. Oncol. 2016; 43: 351-357.

22. *Jang J.Y., Han Y., Lee H., Kim S.W., Kwon W., Lee K.H. et al.* Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. Ann Surg. 2018 Aug; 268(2): 215-222.

23. *Katz M.H., Kim M.P., Tzeng C.W., Lee J.E.* Preoperative Chemoradiation for Borderline Resectable Pancreatic Cancer: The New Standard? Ann Surg. 2018 Aug; 268(2): 223-224. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002783.

24. *Katz M.H.G., Shi Q., Meyers J., Herman J., Choung M., Wolpin B., et al.* Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. JCO. Wolters Kluwer. 2021; 39(3_suppl.): 377-377.

25. *Tchelebi L.T., Segovia D., Smith K., Shi Q., Fitzgerald T.J., Chuong M.D., et al.* Radiation Therapy Quality Assurance Analysis of Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024 September 01; 120(1): 111-119. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.03.013.

26. *Hu Q., Wang D., Chen Y., Li X., Cao P., Cao D.* Network meta-analysis comparing neoadjuvant chemoradiation, neoadjuvant chemotherapy and upfront surgery in patients with resectable, borderline resectable, and locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. Radiat Oncol. 2019 Jul 10; 14(1): 120. Doi: 10.1186/s13014-019-1330-0.

27. *Janssen Q.P., van Dam J.L., Kivits I.G., Besselink M.G., van Eijck C.H.J., et al.* Added Value of Radiotherapy Following Neoadjuvant FOLFIRINOX for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2021 Dec; 28(13): 8297-8308. Doi: 10.1245/s10434-021-10276-8.

28. *Versteijne E., van Dam J.L., Suker M., Janssen Q.P., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., 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; 40: 1220-1230.

29. *Janssen Q.P., van Dam J.L, Bonsing B.A., Bos H., Bosscha K.P., Coene P.P.L.O., et al.* Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. BMC Cancer. 2021; 21: 300

30. *Ghaneb P., Palmer D., Cicconi S., Jackson R., Halloran C.M., Rawcliffe C. 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 Feb; 8(2): 157-168.

31. *Chen Y., Sun X.J., Jiang T.H., Mao A.W.* Combined radiochemotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 7461-7471.

32. *Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., Rougier P., Mariette C., Bouché O., 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.

33. *Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., Goldstein D., Glimelius B., Artru 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; 315: 1844-1853.

34. *Loehrer P.J., Feng Y.Y., Cardenes H., Wagner L., Brell J.M., Cella D., 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.

35. *Umezawa R., Ito Y., Wakita A., Nakamura S., Okamoto H., Takahashi K. et al.* How Much Was the Elective Lymph Node Region Covered in Involved-Field Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer? Evaluation of Overlap Between Gross Target Volume and Celiac ArteryeSuperior Mesenteric Artery Lymph Node Regions. Advances in Radiation Oncology. 2020; 5: 377-387.

36. *Dholakia A.S., Kumar R., Raman S.P., Moore J.A., Ellsworth S., McNutt T., et al.* Mapping patterns of local recurrence after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: A new approach to adjuvant radiation field design. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; 87: 1007-1015.

37. *Rakhra S., Strauss J.B., Robertson J., McGinn C.J., Kim T., Huang J., et al.* Hypofractionated Conformal Radiotherapy with Concurrent Full-Dose Gemcitabine Versus Standard Fractionation Radiotherapy with Concurrent Fluorouracil for Unresectable Pancreatic Cancer: A Multi-Institution Experience. J. Gastrointest. Cancer. 2016; 47: 196-201.

38. *Krishnan S., Chadha A.S., Suh Y., Chen H.-C., Rao A., Das P., et al.* Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. Int. J. Radiat. Oncol. 2016; 94: 755-765.

39. *Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A., Dholakia A.S., Raman S.P., Hacker-Prietz A., et al.* Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer. 2014; 121: 1128-1137.

40. *Teriaca M., Loi M., Suker M., Eskens F., van Eijck C., Nuyttens J.* A phase II study of stereotactic radiotherapy after FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer (LAPC-1 trial): Long-term outcome. Radiother. Oncol. 2020; 155: 232-236.

41. *Comito T., Massaro M., Teriaca M.A., Franzese C., Franceschini D., Navarria P., et al.* Can STEreotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Improve the Prognosis of Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer? Long-Term Clinical Outcomes, Toxicity and Prognostic Factors on 142 Patients (STEP Study). Curr Oncol. 2023 Jul 24; 30(7): 7073-7088. Doi: 10.3390/curroncol30070513.

42. *Chen-Zhao X., H,rnando O., López M., Sánchez E., Montero A., García-Aranda M., et al.* A prospective observational study of the clinical and pathological impact of stereotactic body radiotherapy (SBRT) as a neoadjuvant strategy of chemoradiation in pancreatic cancer. Clin. Transl. Oncol. 2020; 22: 1499-1505.

43. *Zhu X., Cao Y., Lu M., Zhao X., Jiang L., Ye Y., Ju X., Zhang H.* Stereotactic body radiation therapy with sequential S-1 for patients with locally advanced pancreatic cancer and poor performance status: An open-label, single-arm, phase 2 trial. Radiother. Oncol. 2021; 162: 178-184.

44. *Salas B., Ferrera-Alayón L., Espinosa-López A., Vera-Rosas A., Salcedo E., Kannemann A., et al.* Dose-escalated SBRT for borderline and locally advanced pancreatic cancer. Feasibility, safety and preliminary clinical results of a multicenter study. Clin Transl Radiat Oncol. 2024 Feb 23; 45: 100753. Doi: 10.1016/j.ctro.2024.100753.

45. *Abi Jaoude J., Thunshelle C.P., Kouzy R., Nguyen N.D., Lin D., Prakash L., et al.* Stereotactic Versus Conventional Radiation Therapy for Patients With Pancreatic Cancer in the Modern Era. Adv Radiat Oncol. 2021 Jul 29; 6(6): 100763. Doi: 10.1016/j.adro.2021.100763.

46. *Zhong J., Patel K., Switchenko J., Cassidy R.J., Hall W.A., Gillespie T., Patel P.R., Kooby D., Landry J.* Outcomes for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation. Cancer. 2017 Sep 15; 123(18): 3486-3493. Doi: 10.1002/cncr.30706.

47. *Tchelebi L.T., Lehrer E.J., Trifiletti D.M., Sharma N.K., Gusani N.J., Crane C.H., Zaorsky N.G.* Conventionally fractionated radiation therapy versus stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer (CRiSP): An international systematic review and meta-analysis. Cancer. 2020 May 15; 126(10): 2120-2131. Doi: 10.1002/cncr.32756.

48. *Blair A.B., Rosati L.M., Rezaee N., Gemenetzis G., Zheng L., Hruban R.H., et al.* Postoperative complications after resection of borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: The impact of neoadjuvant chemotherapy with conventional radiation or stereotactic body radiation therapy. Surgery. 2018 May; 163(5): 1090-1096. Doi: 10.1016/j.surg.2017.11.027.

49. *Vornbülz M., Anton S., Eross B., Szakács Z., Hegyi P., Regel I., et al.* Role of stereotactic body radiation in the enhancement of the quality of life in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review. Radiat Oncol. 2022 Jun 17; 17(1): 108. Doi: 10.1186/s13014-022-02076-5.

50. *Parisi S., Ferini G., Cacciola A., Lillo S., Tamburella C., Santacaterina A., et al.* A non-surgical COMBO-therapy approach for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: Preliminary results of a prospective study. La Radiol. Med. 2022; 127: 214-219.

51. *Erdem S., Narayanan J.S., Worni M., Bolli M., White R.R.* Local ablative therapies and the effect on antitumor immune responses in pancreatic cancer – A review. Heliyon. 2023 Dec 12; 10(1): e23551. Doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23551.

52. *Zhang H., Xu W., Zhu H., Chen X., Tsai H.* Overcoming the limitations of immunotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma: Combining radiotherapy and metabolic targeting therapy. Journal of Cancer. 2024; 15(7): 2003-2023. Doi: 10.7150/jca.92502.

53. *Seshacharyulu P., Baine M.J., Souchek J.J., Menning M., Kaur S., Yan Y., et al*. Biological determinants of radioresistance and their remediation in pancreatic cancer. Biochim Biophys Acta. 2017. August; 1868(1): 69–92. Doi: 10.1016/j.bbcan.2017.02.003.

54. *Wu G., Baine M.J., Zhao N., Li S., Li X., Lin C.* Lymphocyte-sparing effect of stereotactic body radiation therapy compared to conventional fractionated radiation therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 2019 Oct 22; 19(1): 977. Doi: 10.1186/s12885-019-6220-1.

55. *Zhu X., Liu W., Cao Y., Ju X., Zhao X., Jiang L., et al.* Effect of stereotactic body radiotherapy dose escalation plus pembrolizumab and trametinib versus stereotactic body radiotherapy dose escalation plus gemcitabine for locally recurrent pancreatic cancer after surgical resection on survival outcomes: a secondary analysis of an open-label, randomised, controlled, phase 2 trial, EClinical Medicine. 2023; 55: 101764.