

Л.И. Москвичева, С.В. Медведев, Л.В. Болотина

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Москва

Контактное лицо: Людмила Ивановна Москвичева, e-mail: ludamed16@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Введение:** До настоящего времени злокачественные новообразования поджелудочной железы остаются весьма важной онкологической проблемой, что определяется длительным субклиническим течением болезни, первичной диагностикой большинства опухолей уже на распространенных стадиях, а также выраженным влиянием данной патологии на функциональный статус и качество жизни пациентов. Не более четверти больных раком поджелудочной железы может быть оперировано. Оставшейся значительной части пациентов проводят паллиативное противоопухолевое лечение и/или симптоматическую терапию.

**Цель:** Целью настоящей работы является анализ возможностей современных методик лучевой терапии у больных раком поджелудочной железы на основании анализа научных источников интернет-ресурса National Center for Biotechnology Information.

**Разделы:** Описана роль предоперационной химиолучевой терапии с использованием 3D-конформных методик у больных локализованным и погранично-резектабельным раком поджелудочной железы, эффективность химиолучевого лечения в качестве адъювантного компонента, возможности данного метода у пациентов с местнораспространенным процессом. Продемонстрированы преимущества современных режимов лучевой терапии: с модулированной интенсивностью или модуляцией интенсивности по объему арками, стереотаксической методики, протонной и адаптивной МР-управляемой лучевой терапии. Проанализирован международный опыт проведения брахитерапии у больных раком поджелудочной железы.

**Заключение:** Современные методики лучевой терапии достаточно широко используются в клинической практике лечения больных аденогенным раком поджелудочной железы. Реализация различных вариантов лучевой или химиолучевой терапии позволяет в значительной степени увеличивать показатели выживаемости больных локализованным, погранично-резектабельным и местно-распространенным процессом, частоту достижения локального контроля над опухолью и его продолжительность, а также улучшать качество жизни пациентов посредством снижения выраженности абдоминального болевого синдрома. Постоянное усовершенствование техники проведения лучевого лечения способствует закономерному снижению частоты развития ранних и отдаленных лучевых реакций.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, лучевая терапия, брахитерапия, протонная лучевая терапия, лучевая терапия с модулированной интенсивностью, стереотаксическая лучевая терапия, адаптивная МР-управляемая лучевая терапия

**Для цитирования:** Москвичева Л.И., Медведев С.В., Болотина Л.В. Возможности современной лучевой терапии у больных раком поджелудочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 52–58. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-52-58

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-52-58

L.I. Moskvicheva, S.V. Medvedev, L.V. Bolotina

## Possibilities of Modern Radiation Therapy in Patients with Pancreatic Cancer

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Contact person: Liudmila I. Moskvicheva, e-mail: ludamed16@mail.ru

### ABSTRACT

**Introduction:** Until now, malignant neoplasms of the pancreas remain a very important oncological problem, which is determined by the long subclinical course of the disease, the primary diagnosis of most tumors already at advanced stages, as well as the pronounced effect of this pathology on the functional status and overall quality of life of patients. No more than a quarter of patients with pancreatic cancer can be operated on. The remaining significant part of patients receive palliative anticancer treatment and/or symptomatic therapy.

**Purpose:** The purpose of this work is to analyze the possibilities of modern methods of radiation therapy in patients with pancreatic cancer based on the analysis of scientific sources of the Internet resource National Center for Biotechnology Information.

**Sections:** This article describes the role of preoperative chemoradiotherapy using 3D-conformal techniques in patients with localized and borderline resectable pancreatic cancer, the effectiveness of chemoradiotherapy as an adjuvant component, and the possibilities of this method in patients with locally advanced disease. The advantages of modern radiotherapy regimens are demonstrated: with modulated intensity or volume intensity modulation by arches, stereotaxic technique, proton and adaptive MR-guided radiation therapy. The international experience of brachytherapy in patients with pancreatic cancer was analyzed.

**Conclusion:** Modern methods of radiotherapy are widely used in clinical practice for the treatment of patients with adenogenic pancreatic cancer. The implementation of various options for radiation or chemoradiation therapy can significantly increase the survival rates of patients with localized, borderline resectable and locally advanced process, the frequency of achieving local tumor control and its duration, as well as improve the quality of life of patients by reducing the severity of abdominal pain syndrome. Constant improvement in the technique of radiation treatment contributes to a natural decrease in the frequency of early and late radiation reactions.

**Keywords:** *pancreatic cancer, radiation therapy, brachytherapy, proton beam therapy, intensity modulated radiation therapy, stereotactic body radiotherapy, adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy*

**For citation:** Moskvicheva LI, Medvedev SV, Bolotina LV. Possibilities of Modern Radiation Therapy in Patients with Pancreatic Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(5):52–58. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-52-58

## Введение

Несмотря на активное развитие в последние десятилетия отечественной медицины в целом и онкологии в частности, рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из нозологических форм опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом.

Злокачественные новообразования данной локализации занимают 11-ю позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и 5-е место в структуре смертности от онкологической патологии. РПЖ характеризуется наименьшим удельным весом морфологической верификации (65,8 %), максимальными показателями несвоевременной диагностики (58,9 % выявления на IV стадии), крайне низким показателем завершенности радикального лечения, высоким уровнем летальности пациентов в течение года с момента установления диагноза (66,9 %) [1].

Локализованный РПЖ выявляется лишь у 15–25 % пациентов, при этом даже в случае выполнения радикального операционного вмешательства 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных не превышает 29,3 %. При местнораспространенном процессе данный показатель достигает 10 %. Генерализованная форма опухоли на момент постановки диагноза выявляется у половины пациентов, что и определяет минимальный показатель 5-летней ОВ, равный 2,6 % [2].

В случае невозможности выполнения операционного вмешательства основная роль в лечении данной патологии отводится противоопухолевой лекарственной терапии, лучевой и химиолучевой терапии, локальным аблативным методикам [3, 4].

## Классические методики лучевой терапии у больных раком поджелудочной железы

На современном этапе развития медицины лучевая терапия (ЛТ) для лечения РПЖ может быть реализована в виде фракционированного дистанционного воздействия, стереотаксического облучения либо брахитерапии в радикальном или паллиативном режимах, в качестве неоадьювантного, интраоперационного или адьювантного лечения [5].

По данным ряда авторов, проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с использованием 3D-конформных методик у больных резектабельным РПЖ позволяет добиться частоты резекции R0 до 94 %, статуса pN<sub>0</sub> – до 65 %, медианы общей продолжительности жизни до 34 мес, 5-летней ОВ – до 36 % [6, 7]. В ряде других научных работ не выявлено преимуществ добавления в схему лечения пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы данного метода лечения. В 2015 г. Golcher H. et al продемонстрировали результаты досрочно завершенного рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором оценивались безопасность и эффективность проведения неоадьювантной ХЛТ с последующим операционным вмешательством у 29 больных резектабельным РПЖ (группа А) в сравнении с аналогичной группой из 33 пациентов, получивших хирургическое лечение на первом этапе (группа В) при равной первичной распространенности процесса. ХЛТ проводили с использованием 3D-конформных технологий до суммарной очаговой дозы (СОД) 55,8 Гр на первичную опухоль и 50,4 Гр на

зоны регионарных лимфатических узлов с одновременным введением гемцитабина и цисплатина. Медиана наблюдения за пациентами составила 61 мес (диапазон 37–79 мес). В группе А после завершения первого этапа лечения частичный ответ опухоли был отмечен у 4 (13,8 %) больных. После резекции медиана общей продолжительности жизни в группе хирургического лечения достигла 18,9 мес, в группе предоперационной ХЛТ – 25,0 мес ( $p = 0,79$ ). Таким образом, авторы сделали вывод о безопасности проведения предоперационной ХЛТ у больных локализованным РПЖ, однако статистически достоверных данных об увеличении показателей выживаемости при реализации данного плана лечения получено не было [8]. Возможно, увеличение числа клинических наблюдений позволило бы более убедительно судить о влиянии предоперационной ХЛТ на показатель общей выживаемости.

В 2018 г. были представлены непосредственные результаты многоцентрового РКИ III фазы PREOPANC-1. Больные с резектабельным или погранично-резектабельным РПЖ были рандомизированы на две группы: первая получала предоперационную ХЛТ, представленную 3 курсами гемцитабина, второй курс из которых сочетался с лучевой терапией РОД 2,4 Гр, 5 раз в неделю, 15 фракций, СОД 36 Гр, а затем хирургическое вмешательство и 4 курса адьювантной химиотерапии (АХТ) гемцитабином (119 больных); больным второй группы на первом этапе выполнялось хирургическое вмешательство, далее – 6 курсов АХТ гемцитабином (127 пациентов). Медиана общей продолжительности жизни больных группы неоадьювантной ХЛТ составила 16,0 мес, группы первичного хирургического лечения – 14,3 мес ( $p = 0,096$ ), частота выполнения резекционного этапа – 61 % и 72 % ( $p = 0,058$ ), частота резекции R0 – 71 % и 40 % ( $p < 0,001$ ), доля наличия патологически измененных лимфатических узлов в удаленном препарате – 33 % и 78 % ( $p < 0,001$ ), венозная инвазия опухоли была определена в 19 % и 36 % случаев соответственно ( $p = 0,024$ ). Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 8,1 и 7,7 мес для групп ХЛТ и первичного хирургического лечения соответственно ( $p = 0,032$ ), медиана времени локального контроля была достоверно выше в первой группе ( $p = 0,0034$ ), медиана времени до выявления отдаленных метастазов не имела статистически достоверных различий и составила 17,4 и 12,5 мес ( $p = 0,24$ ). У 62 (52 %) пациентов в группе предоперационной ХЛТ и 52 (41 %) больных группы первичного оперативного вмешательства было отмечено по крайней мере 1 неблагоприятное событие 3-ей степени или более по классификации Clavien—Dindo ( $p = 0,096$ ), нежелательные явления 5-й степени наблюдались у 16 (7 %) пациентов, по 8 случаев в каждой группе, при этом послеоперационные осложнения были выявлены достоверно чаще в группе неоадьювантной ХЛТ (68 % против 50 %,  $p = 0,026$ ) [9]. Несмотря на то, что данное исследование не продемонстрировало значительного увеличения показателей общей выживаемости больных локализованным или погранично-резектабельным РПЖ за счет включения в схему лечения ХЛТ на предоперационном этапе, частота выполнения резекции в радикальном объеме и медиана времени локального контроля имели

тенденцию к увеличению в случае реализации неoadьювантного подхода.

Эффективность ХЛТ в качестве адьювантного компонента лечения больных РПЖ была продемонстрирована в ретроспективном масштабном исследовании Hsu C.S. et al. В анализ были включены пациенты с аденокарциномой поджелудочной железы, которым выполнен хирургический этап лечения с последующим динамическим наблюдением (509 больных) и пациенты, которым после операции на втором этапе проведена адьювантная ХЛТ в СОД 50,4 Гр и введение 5-фторурацила (583 чел.). Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших ХЛТ, составила 21,1 мес против 15,5 мес в группе наблюдения ( $p < 0,001$ ), 2- и 5-летняя ОВ достигла 44,7 % против 34,6 % и 22,3 % против 16,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [10].

В 2016 г. Hammel P. et al опубликовали результаты исследования, целью которого являлась оценка влияния ХЛТ, проводимой после 4 мес индукционной химиотерапии на основе гемцитабина, на ОВ пациентов с местнораспространенным РПЖ, а также оценка целесообразности добавления в схему лекарственного лечения эрлотиниба. В данном исследовании при первой рандомизации 223 пациента получали только гемцитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в неделю и 219 пациентов получали гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> и эрлотиниб 100 мг/сут. Далее, через 4 мес, 2-ю группу рандомизировали: 136 пациентам продолжили ХТ по прежней схеме в течение еще 2 мес, а 133 прошли ХЛТ с СОД 54 Гр на фоне приема капецитабина. При медиане наблюдения за больными в 36,7 мес медиана общей продолжительности жизни с даты первой рандомизации достоверно не отличалась между группами ХТ и ХЛТ – 16,5 и 15,2 мес соответственно ( $p = 0,83$ ). Медиана общей выживаемости с даты первой рандомизации для 223 пациентов, получавших гемцитабин, составила 13,6 мес, для 219 пациентов, получавших гемцитабин и эрлотиниб, – 11,9 мес ( $p = 0,09$ ). Однако ХЛТ была связана с более низкой частотой локального прогрессирования болезни (32 % против 46 %,  $p = 0,03$ ) [11]. Таким образом, основным наблюдаемым эффектом при проведении ХЛТ в рамках паллиативного лечения больных нерезектабельным РПЖ является достижение длительного локального контроля над заболеванием, что способствует профилактике развития местных осложнений опухолевого роста, а также делает возможной отмену лекарственного компонента терапии до момента прогрессирования болезни, что сопровождается снижением риска развития нежелательных токсических явлений от применения цитостатиков.

### **Применение лучевой терапии с модулированной интенсивностью пучка излучения**

С целью повышения эффективности и снижения частоты развития осложнений в настоящее время активно применяется ЛТ с модулированной интенсивностью или модуляцией интенсивности по объему арками (IMRT – intensity modulated radiation therapy, или VMAT – volumetric modulated arc therapy). Необходимость контроля местного заболевания, предотвращения боли, кровотечения и непроходимости протоков, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, является очевидной. Показанием к проведению паллиативной лучевой терапии являются: нерезектабельные и неоперабельные опухоли; выраженный хронический или острый болевой синдром, слабо поддающийся анальгетической терапии; кровотечение из разрушенных опухолью сосудов; сдавление протоков поджелудочной

железы, обструкция желчных путей, дуоденальная непроходимость, при невозможности проведения эндоскопических хирургических методов лечения; рецидив опухоли поджелудочной железы после хирургического лечения.

При проведении паллиативной лучевой терапии в объем облучения включают локально опухолевую ткань (головка или тело, или хвост) и зону наиболее вероятного распространения опухоли (пораженные лимфатические узлы и зоны опухолевой инвазии), используются следующие технологии: 3D-конформная лучевая терапия с некопланарным расположением полей; IMRT – лучевая терапия с модуляцией интенсивности; VMAT (RapidArc) – лучевая терапия с модуляцией интенсивности арками. Применяют короткие курсы лучевой терапии с разовой очаговой дозой (РОД) от 3 до 7,5 Гр, 5 раз в неделю, ежедневно, до суммарной очаговой дозы (СОД) 30–37,5 Гр. Купирование болевого синдрома при местнораспространенном или рецидивном раке поджелудочной железы после стереотаксической лучевой терапии составляет 70 %. Медиана выживаемости составляет от 13 до 18 мес. [12]. При этом активно изучаются режимы лучевой терапии с уменьшенным числом фракций. В 2016 г. Krishnan S. et al продемонстрировали собственный опыт лечения больных местнораспространенным РПЖ в условиях гипофракционирования с повышенной СОД. Перед проведением ХЛТ все пациенты получали индукционную системную ХТ в течение среднего периода в 3,5 месяца с использованием схем на основе гемцитабина ( $n = 158$ , 79 %) или FOLFIRINOX ( $n = 42$ , 21 %). Медиана времени начала ХЛТ составила 138 сут с момента постановки диагноза, СОД 50,4 Гр за 28 фракций. Одновременная ХТ проводилась 5-фторурацилом (2 %), схемами на основе гемцитабина (12 %) либо капецитабина (86 %). 47 пациентов (24 %) были отобраны для проведения ХЛТ с повышением биологически эквивалентной дозы (biologically equivalent dose – BED) более 70 Гр, которую реализовали с использованием метода IMRT ( $n = 41$ ), либо трехмерной конформной техники с последующим повышением IMRT ( $n = 5$ ), либо с использованием метода IMRT с последующим повышением дозы протонной терапией ( $n = 1$ ). Медиана клинического наблюдения составила 9,6 мес. Пациенты, получавшие BED более 70 Гр, имели более высокую медиану общей продолжительности жизни (17,8 мес против 15,0 мес,  $p = 0,03$ ) и показатели 2-, 3-летней ОВ (36 % против 19 % и 31 % против 9 %), а также медиану продолжительности жизни без прогрессирования (10,2 мес против 6,2 мес,  $p = 0,05$ ) по сравнению с аналогичными показателями у больных, получивших BED  $\leq 70$  Гр. При этом достоверных различий в уровне токсичности между режимами отмечено не было. В группе ХЛТ с повышением дозы тошнота 1-й степени, рвота, диарея или общая слабость наблюдались в 37 (80 %) случаях; боль в животе 2-й степени, диарея, анорексия, тошнота или слабость – у 13 (28 %) больных; диарея 3-й степени – у 1 (2 %) пациента. Четыре пациента (13 %) нуждались в переливании крови из-за анемии, у 1 больного был эпизод желудочно-кишечного кровотечения [13].

В результате применение IMRT технологии открыло радиотерапевтам возможности по изучению усиленной ХЛТ у больных РПЖ. При этом авторы отмечают, что увеличение биологически эквивалентной дозы возможно и допустимо только в случае расположения опухоли на расстоянии более 1 см от стенки любого полового органа.

### Стереотаксическая лучевая терапия

С конца XX века начали появляться статьи, демонстрирующие возможности радиохирургического метода – стереотаксической лучевой терапии (stereotactic body radiotherapy, SBRT) – в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, в том числе старшей возрастной группы [14, 15]. По результатам ряда исследований, SBRT имеет статистически достоверное преимущество по показателям выживаемости больных РПЖ перед традиционной дистанционной ХЛТ ( $p < 0,01$ ) и самостоятельной системной ХТ ( $p = 0,018$ ) [16].

По данным исследования Dohopolski M.J. et al, с 1998 по 2012 гг. частота использования SBRT среди методов лучевой терапии увеличилась с 0,2 % до 7,4 % ( $p < 0,05$ ). В качестве факторов, являющихся предпочтительными для использования SBRT по сравнению с традиционной фракционированной лучевой терапией, были выявлены возраст пациентов  $\geq 75$  лет, критерий  $T_{1-3}$ , размер опухоли менее 3 см, отсутствие пораженных регионарных лимфатических узлов, проживание в мегаполисе и отсутствие ХТ в первоначальном плане лечения ( $p < 0,05$ ) [17].

В настоящее время данный метод применяется у больных локализованным, погранично-резектабельным и местнораспространенным РПЖ, проводится в комбинации с системной ХТ, преимущественно с СОД 30–45 Гр и числом фракций 3–6 [18]. По результатам ряда исследований однофракционное подведение дозы в 15–25 Гр позволяет достичь медианы общей продолжительности жизни у больных с местнораспространенным РПЖ до 11–11,8 мес и медианы продолжительности жизни без прогрессирования до 9,2 мес, однако частота развития поздних лучевых осложнений 2-ой степени и более (язвенные дефекты ЖКТ, стеноз и перфорация двенадцатиперстной кишки) достигает 20–47 % [19].

В 2015 г. Nerman J.M. et al опубликовали результаты II фазы многоцентрового исследования по оценке безопасности проведения SBRT с СОД 33 Гр в 5 фракциях в комбинации с гемцитабином у больных местнораспространенным РПЖ. ЛТ проводили спустя 1 нед после 3-го введения гемцитабина в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup>, затем ХТ продолжали до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Средний возраст пациентов составил 67 лет, в 84 % случаев опухоль располагалась в головке поджелудочной железы. Ранние осложнения 3-ей степени и выше были представлены: язвой ЖКТ (2 %); ростом уровня печеночных ферментов крови (10,2 %); дегидратацией (2 %); лимфо- (8,2 %); нейтро- (2 %); тромбоцитопенией (2 %); поздние – развитием свища (2,1 %) и язвы ЖКТ (6,4 %); миграцией стента желчных путей (2,1 %); желудочно-кишечным кровотечением (2,1 %). Авторы отмечают статистически достоверное снижение уровня болевого синдрома по опроснику QLQ-PAN26 у больных через 4 мес после проведения SBRT ( $p = 0,001$ ), а также уровня онкомаркера СА 19-9 плазмы крови ( $p < 0,001$ ) за медиану времени в 4,2 нед. Медиана общей продолжительности жизни больных составила 13,9 мес, отсутствие локального прогрессирования болезни в течение одного года наблюдалось у 78 % пациентов [20].

Таким образом, отработка методологии проведения SBRT со временем позволила значительно снизить частоту развития лучевых реакций. При этом данный вариант ЛТ продемонстрировал выраженное влияние на качество жизни пациентов, что в условиях современных возможностей лекарственной терапии и более длительной продолжительности жизни больных является крайне важным.

### Протонная лучевая терапия

В последние годы активно изучаются преимущества применения протонной ЛТ для лечения злокачественных новообразований различной локализации. Ряд авторов отмечает снижение риска развития желудочно-кишечной токсичности при данном виде ЛТ, возможность расширения поля облучения для покрытия регионарных лимфатических узлов без критического воздействия на нормальные ткани в условиях неoadьювантной терапии, возможность получения адекватного клинического эффекта при сниженной СОД на опухолевый очаг, а также интенсификации химиотерапевтического компонента лечения [21, 22].

В 2019 году Hiroshima Y. et al описали собственный опыт проведения протонной ХЛТ у 42 больных III стадии РПЖ. Двенадцать пациентов получили СОД 50 Гр за 25 фракций, а 30 больных – СОД 54,0–67,5 Гр за 25–33 фракций. Одновременно применяли гемцитабин или S-1 (тегафур, гимерацил и отерацил). Различий в группах по анализируемым факторам выявлено не было. Острые нежелательные явления 1-ой, 2-ой, 3-ей и 4-ой степени были обнаружены у 4, 15, 17 и 2 пациентов соответственно. Все события 3-ей и 4-ой степени были гематологическими. Поздних побочных эффектов 3-ей степени или выше не наблюдалось. Одно- и 2-летняя ОВ с момента проведения протонной ХЛТ составили 77,8 % и 50,8 %, медиана общей продолжительности жизни больных – 25,6 мес, 1-, 2-летняя частота локального контроля – 83,3 % и 78,9 % соответственно, среднее время до развития местного рецидива – более 36 мес [23]. Таким образом, протонная ЛТ демонстрирует обнадеживающее увеличение показателей выживаемости больных III стадией РПЖ в сравнении с облучением фотонами, однако с учетом ограниченного числа исследований и малого числа участвующих больных однозначные выводы в настоящее время сделать сложно.

### Адаптивная МР-управляемая лучевая терапия

Еще одним технологическим достижением в области ЛТ, которое может повысить результативность лечения больных РПЖ, являются системы, в которых используется МРТ в качестве метода разметки и навигации, причем в ряде случаев более высоким качеством визуализации. Адаптивная МР-управляемая ЛТ (adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy, MRgRT) – метод, потенциально позволяющий увеличить дозу в опухоли при минимизации воздействия на окружающие структуры. MRgRT обеспечивает лучшую визуализацию стенки желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишок, что позволяет учитывать межфракционную вариабельность этих органов. Возможность ежедневно адаптировать планы лечения позволяет улучшить охват целевого объема при одновременном соблюдении ограничений по критическим органам и контролировать подвжные органы ЖКТ [24, 25].

По данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования Rudra S. et al проведение MRgRT с повышенной дозой (BED >70 Гр) в комбинации с индукционной одновременной ХТ и лекарственным лечением после ЛТ у больных нерезектабельным РПЖ позволяет достичь 2-летней ОВ в 49 %, а при стандартных дозах (BED  $\leq 70$  Гр) – в 30 % ( $p = 0,03$ ). Также отсутствие локального прогрессирования болезни в течение 2 лет после облучения определялось у 77 % и 57 % пациентов соответственно ( $p = 0,15$ ). Доля больных без отдаленных метастазов за 18 мес наблюдения не имела статистически достоверных различий между группами и составила 24 % и

48 % ( $p = 0,92$ ). Острая токсичность ЖКТ 3-ей степени или выше (инфекционные процессы органов брюшной полости, язва двенадцатиперстной кишки) наблюдалась у трех (7 %) пациентов группы со стандартными дозами, одновременно получавших ХТ на основе гемцитабина [26]. МР-управляемая ЛТ является еще одним шагом навстречу более тщательному контролю проведения ЛТ в сложных топографо-анатомических областях, позволяющая достигать высокой эффективности облучения и сохранять высокое качество жизни пациентов после лечения.

### Брахитерапия

Одним из наиболее перспективных методов ЛТ в лечении больных РПЖ сегодня является брахитерапия, проводимая путем имплантации зерен радиоактивного йода-125 (radioactive I-125 seeds, RIS) или фосфора-32 (P-32). Брахитерапия при данной патологии может быть выполнена как интраоперационно лапаротомным доступом (при выполнении паллиативных оперативных вмешательств по восстановлению проходимости ЖКТ или внепеченочных желчных путей, а также при выполнении эксплоративной лапаротомии в случае наличия интраоперационных признаков нерезектабельности опухолевого процесса), так и путем чрескожной пункции или при эндоскопии. Выбор способа имплантации зависит от расположения опухоли, степени вовлечения в процесс окружающих структур, протяженности сосудистой инвазии, технических возможностей организации и опыта оператора [27].

В настоящее время основными методами визуализации при проведении брахитерапии являются УЗИ (в том числе эндоскопическое ультрасоноскопия – ЭУС), КТ, МРТ [28, 29]. Брахитерапия может быть выполнена под местной или эпидуральной анестезией, общим наркозом [30].

Имплантация RIS у больных РПЖ демонстрирует весьма обнадеживающие результаты: при I–II стадии болезни метод позволяет достичь медианы общей продолжительности жизни до 19,2 мес, у пациентов с III–IV стадией – до 12,8 мес. Контроль уровня болевого синдрома отмечают в 91 % случаев лечения [31]. Однако метод обладает широким диапазоном нежелательных явлений, связанных как с инвазивным характером процедуры, так и с лучевым воздействием на окружающие ткани [32].

Проведение брахитерапии в рамках комбинированного или комплексного лечения больных РПЖ демонстрирует статистически достоверное преимущество ( $p = 0,017$ ) при сравнении с применением данного метода в самостоятельном режиме. По данным Han Q. et al, у пациентов со II–IV стадией РПЖ, получавших имплантацию RIS наряду с одним или более дополнительными методами противоопухолевого лечения, общая продолжительность жизни достигает 11,7 мес, 1- и 2-летняя ОВ – 47,4 % и 17 % соответственно. Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших брахитерапию в комбинации с криоаблацией, составила 13,6 мес, ( $p < 0,00001$ ), а у пациентов, получивших имплантацию RIS с ХТ, – 10,5 мес ( $p < 0,00001$ ). Среди пациентов с абдоминальным болевым синдромом 79,7 % сообщили о снижении интенсивности боли после брахитерапии. Средняя частота объективного ответа опухоли на лечение составила 64,1 % [33].

Целесообразность выполнения билиарного стентирования с одновременной имплантацией RIS и последующим проведением химиотерапии у больных местно-распространенным РПЖ, осложненным механической желтухой, продемонстрирована Chi Z. et al.

В исследование включено 22 пациента, 21 из которых было выполнено одномоментное эндоскопическое стентирование желчных протоков (в одном случае неудача связана с невозможностью прохождения проводника за зону обструкции) и имплантация RIS под контролем ЭУС. Среднее количество используемых радиоактивных гранул составило 15 (диапазон 12–17). После нормализации лабораторных показателей крови всем больным проводили системную ПХТ препаратами гемцитабин и цисплатин. Медиана функционирования стента составила 12,5 мес, медиана общей продолжительности жизни больных – 13,2 мес. При оценке клинической эффективности по завершению химиотерапевтического лечения дозировка анальгетиков у 13 пациентов снизилась более чем на 50 %, функциональный статус улучшился у 8 больных, масса тела увеличилась на 7 % и более у 5 пациентов, общий показатель клинической пользы составил 71,4 % [34].

В 2019 году Bhutani M.S. et al опубликовали первый клинический опыт эндоскопической имплантации гранул P-32 под контролем ЭУС в комбинации со стандартной ХТ у больного местнораспространенным РПЖ 72 лет. Опухоль размерами 50 × 36 мм располагалась в теле поджелудочной железы, вовлекала чревный ствол, конглоенс воротной вены, селезеночные сосуды. Уровень онкомаркера СА 19-9 до начала лечения составлял 635 Ед/мл (в норме 0–35 Ед/мл). Пациенту была начата системная ПХТ по схеме гемцитабин + пab-паклитаксел (GemNab). На 4-ой нед первого курса ХТ была выполнена имплантация зерен P-32 из трансгастрального доступа под контролем ЭУС из расчета 6,6 МБк/мл для достижения СОД, равной 100 Гр. Осложнений процедуры не наблюдалось, лекарственная терапия была продолжена в плановые сроки. При контрольной КТ через 16 нед отмечено уменьшение объема опухоли на 58 % по сравнению с исходным. При осмотре через 22 нед после выполнения брахитерапии пациент отметил полное исчезновение имеющегося на момент диагностирования опухоли болевого синдрома, уровень онкомаркера СА 19-9 составил 25 ед/мл, нежелательных явлений процедуры отмечено не было [35].

Таким образом, несмотря на достаточно высокую сложность выполнения и широкий спектр осложнений, дальнейшее изучение возможностей брахитерапии в лечении больных РПЖ представляется весьма перспективным в связи с показанной тенденцией к увеличению показателей общей выживаемости данной категории пациентов, а также положительным влиянием методики на выраженность болевого синдрома и качество жизни больных.

### Заключение

В настоящее время широкодоступными в клинической онкологической практике становятся различные методики проведения лучевой терапии у больных раком поджелудочной железы, которым по тем или иным причинам не показано выполнение резекционного операционного вмешательства. Как и в случае с альтернативными методами локального противоопухолевого воздействия, основным контингентом для проведения лучевой терапии среди пациентов со злокачественной солидной патологией поджелудочной железы, являются больные с локализованным или местнораспространенным процессом. Современные методики лучевой терапии позволяют в значительной степени увеличивать показатели выживаемости таких пациентов, частоту и продолжительность достижения локального контроля над опухолью, а также улучшать качество жизни больных посредством снижения выраженности абдоминального болевого син-

дрома. При этом постоянное совершенствование техники проведения лучевого лечения способствует сниже-

нию частоты развития ранних и отдаленных лучевых реакций.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020. 239 с. [The State of Oncological Care to the Population of Russia in 2019. Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Moscow Publ., 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic Cancer: A Review of Clinical Diagnosis, Epidemiology, Treatment and Outcomes. *World J. Gastroenterol.* 2018;24:43:4846-4861. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
3. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2018. Т.5, № 2. С. 86-99. [Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The Possibilities of Modern Methods of Ablation in Non-Resectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine* = Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5;2:86-99 (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.
4. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2020. Т.7, № 4. С. 118-134. [Moskvicheva L.I., Bolotina L.V. Possibilities of Chemotherapy in Patients with Locally Advanced and Metastatic Adenogenic Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine* = Research'n Practical Medicine Journal. 2020;7;4:118-134 (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-4-10.
5. Robin T.P., Goodman K.A. Radiation Therapy in the Management of Pancreatic Adenocarcinoma: Review of Current Evidence and Future Opportunities. *Chin. Clin. Oncol.* 2017;6;3:28. DOI: 10.21037/cco.2017.06.12.
6. Hong T.S., Ryan D.P., Borger D.R., Blaszkowsky L.S., Yeap B.Y., Ancukiewicz M., et al. A Phase 1/2 and Biomarker Study of Preoperative Short Course Chemoradiation with Proton Beam Therapy and Capecitabine Followed by Early Surgery for Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89;4:830-838. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.034.
7. Hall W.A., Goodman K.A. Radiation Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma, a Treatment Option that must Be Considered in the Management of a Devastating Malignancy. *Radiat. Oncol.* 2019;14;1:114. DOI: 10.1186/s13014-019-1277-1.
8. Golcher H., Brunner T.B., Witzigmann H., Marti L., Bechstein W.O., Bruns C., et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy with Gemcitabine/Cisplatin and Surgery Versus Immediate Surgery in Resectable Pancreatic Cancer: Results of the First Prospective Randomized Phase II Trial. *Strahlenther Onkol.* 2015;191;1:7-16. DOI: 10.1007/s00066-014-0737-7.
9. Versteijne E., Suker M., Groothuis K., Akkermans-Vogelaar J.M., Besselink M.G., Bonsing B.A., et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J. Clin. Oncol.* 2020;38;16:1763-1773. DOI: 10.1200/JCO.19.02274.
10. Hsu C.C., Herman J.M., Corsini M.M., Winter J.M., Callister M.D., Haddock M.G., et al. Adjuvant Chemoradiation for Pancreatic Adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic Collaborative Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17;4:981-990. DOI: 10.1245/s10434-009-0743-7.
11. 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;17:1844-1853. DOI: 10.1001/jama.2016.4324.
12. Медведев С.В., Ткачев С.И. Рак поджелудочной железы // Терапевтическая радиология. Национальное руководство. Гл. 15 / Под ред. ак. Каприна А.Д., Мардынского Ю.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 155-159. [Medvedev S.V., Tkachev S.I. Pancreatic Cancer. *Terapevticheskaya Radiologiya. Nationalnoye Rukovodstvo* = Therapeutic Radiology. National Leadership. Ch. 15. Ed. Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2018. P. 155-159 (In Russ.)].
13. 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. Biol. Phys.* 2016;94;4:755-765. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003.
14. Ткачев С.И., Медведев С.В., Знаткова Я.Р., Романов Д.С., и др. Возможности стереотаксической лучевой терапии при паллиативном лечении больных раком поджелудочной железы // Вопросы онкологии. 2015, Т.61, № 1. С. 121-124. [Tkachev S.I., Medvedev S.V., Znatkova Ya.R., Romanov D.S., et al. The Possibilities of Stereotactic Radiotherapy in Palliative Treatment of Patients with Pancreatic Cancer. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2015;61;1:121-124 (In Russ.)].
15. Reingold M., Parikh P., Crane C.H. Ablative Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer: Techniques and Results. *Radiat. Oncol.* 2019;14;1:95. DOI: 10.1186/s13014-019-1309-x.
16. Zhong J., Patel K., Switchenko J., Cassidy R.J., Hall W.A., Gillespie T., et al. Outcomes for Patients with Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Conventionally Fractionated Radiation. *Cancer.* 2017;15;123;18:3486-3493. DOI: 10.1002/cncr.30706.
17. Dohopolski M.J., Glaser S.M., Vargo J.A., Balasubramani G.K., Beriwal S. Stereotactic Body Radiotherapy for Locally-Advanced Unresectable Pancreatic Cancer-Patterns of Care and Overall Survival. *J. Gastrointest Oncol.* 2017;8;5:766-777. DOI: 10.21037/jgo.2017.08.04.
18. Jung J., Yoon S.M., Park J.H., Seo D.W., Lee S.S., Kim M.H., et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *PLoS One.* 2019;14;4:e0214970. DOI: 10.1371/journal.pone.0214970.
19. Zhong J., Switchenko J., Behera M., Kooby D., Maithel S.K., McDonald M.W., et al. Chemotherapy with or Without Definitive Radiation Therapy in Inoperable Pancreatic Cancer. *Ann Surg. Oncol.* 2018;25;4:1026-1033. DOI: 10.1245/s10434-017-6322-4.
20. 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.* 2015;121;7:1128-1137. DOI: 10.1002/cncr.29161.
21. Nichols R.C.Jr., George T.J., Zaiden R.A.Jr, Awad Z.T., Asbun H.J., Huh S., et al. Proton Therapy with Concomitant Capecitabine for Pancreatic and Ampullary Cancers is Associated with a Low Incidence of Gastrointestinal Toxicity. *Acta. Oncol.* 2013;52;3:498-505. DOI: 10.3109/0284186X.2012.762997.
22. Thompson R.F., Mayekar S.U., Zhai H., Both S., Apisarnthanarax S., Metz J.M., et al. A Dosimetric Comparison of Proton and Photon Therapy in Unresectable Cancers of the Head of Pancreas. *Med. Phys.* 2014;41;8:081711. DOI: 10.1118/1.4887797.
23. Hiroshima Y., Fukumitsu N., Saito T., Numajiri H., Murofushi K.N., Ohnishi K., et al. Concurrent Chemoradiotherapy Using Proton Beams for Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Radiother Oncol.* 2019;136:37-43. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.03.012.
24. Henke L., Kashani R., Yang D., Zhao T., Green O., Olsen L., et al. Simulated Online Adaptive Magnetic Resonance-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy for the Treat-

- ment of Oligometastatic Disease of the Abdomen and Central Thorax: Characterization of Potential Advantages. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96;5:1078-1086. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.036.
25. Bohoudi O., Bruynzeel A.M.E., Senan S., Cuijpers J.P., Slotman B.J., Lagerwaard F.J., Palacios M.A. Fast and Robust Online Adaptive Planning in Stereotactic MR-Guided Adaptive Radiation Therapy (SMART) for Pancreatic Cancer. *Radiother Oncol.* 2017;125;3:439-444. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.07.028.
  26. Rudra S., Jiang N., Rosenberg S.A., Olsen J.R., Roach M.C., Wan L., et al. Using Adaptive Magnetic Resonance Image-Guided Radiation Therapy for Treatment of Inoperable Pancreatic Cancer. *Cancer Med.* 2019;8;5:2123-2132. DOI: 10.1002/cam4.2100.
  27. Jia S.N., Wen F.X., Gong T.T., Li X., Wang H.J., Sun Y.M., Yang Z.C. A Review on the Efficacy and Safety of Iodine-125 Seed Implantation in Unresectable Pancreatic Cancers. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;96;3:383-389. DOI: 10.1080/09553002.2020.1704300.
  28. Sun X., Lu Z., Wu Y., Min M., Bi Y., Shen W., et al. An Endoscopic Ultrasonography-Guided Interstitial Brachytherapy Based Special Treatment-Planning System for Unresectable Pancreatic Cancer. *Oncotarget.* 2017;8;45:79099-79110. DOI: 10.18632/oncotarget.15763.
  29. Zhang K., Liao A., Jiang P., Jiang Y., Ji Z. Expert Consensus Workshop Report: Guideline for Three-Dimensional Printing Template-Assisted Computed Tomography-Guided I25i Seeds Interstitial Implantation Brachytherapy. *J. Cancer Res. Ther.* 2017;13;4:607-612. DOI: 10.4103/jert.JCRT\_412\_17.
  30. Guo J.H., Hu X.K., Teng G.J. Radioactive Seed Implantation Therapy Technology: Problems and Development. *Natl. Med. J. China.* 2017;97:1444-1445.
  31. Gai B., Zhang F. Chinese Expert Consensus on Radioactive I25i Seeds Interstitial Implantation Brachytherapy For Pancreatic Cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 2018;14;7:1455-1462. DOI: 10.4103/jert.JCRT\_96\_18.
  32. Folkert M.R., Gottumukkala S., Nguyen N.T., Taggar A., Sur R.K. Review of Brachytherapy Complications - Upper Gastrointestinal Tract. *Brachytherapy.* 2021;20;5:1005-1013. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.11.010.
  33. Han Q., Deng M., Lv Y., Dai G. Survival of Patients with Advanced Pancreatic Cancer after Iodine125 Seeds Implantation Brachytherapy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96;5:e5719. DOI: 10.1097/MD.0000000000005719.
  34. Chi Z., Chen L., Huang J., Jiang N., Zheng Q., Huang N., Yang W. A Novel Combination of Percutaneous Stenting with Iodine-125 Seed Implantation and Chemotherapy for the Treatment of Pancreatic Head Cancer with Obstructive Jaundice. *Brachytherapy.* 2021;20;1:218-225. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.09.009.
  35. Bhutani M.S., Cazacu I.M., Luzuriaga Chavez A.A., Singh B.S., Wong F.C.L., et al. Novel EUS-Guided Brachytherapy Treatment of Pancreatic Cancer with Phosphorus-32 Microparticles: First United States Experience. *VideoGIE.* 2019;4;5:223-225. DOI: 10.1016/j.vgie.2019.02.009.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.06.2022. Принята к публикации: 25.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.06.2022. Accepted for publication: 25.08.2022.