

16. Stout N.L., Santa M.D., Lyons K.D., et al. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(2): 149-75.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21639>.
17. Mirkin K.A., Luke F.E., Gangi A., et al. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2017; 8(3): 589-95.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.02>.
18. Palmela C., Velho S., Agostinho L., et al. Body composition as a prognostic factor of neoadjuvant chemotherapy toxicity and outcome in patients with locally advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer.* 2017; 17(1): 74-87.-DOI: <https://doi.org/10.5230/jgc.2017.17.e8>.
19. Kawamura T., Makuuchi R., Tokunaga M., et al. Long-term outcomes of gastric cancer patients with preoperative sarcopenia. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(6): 1625-32.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6452-3>.
20. Bossi P., Delrio P., Mascheroni A., Zanetti M. The spectrum of malnutrition/cachexia/sarcopenia in oncology according to different cancer types and settings: a narrative review. *Nutrients.* 2021; 13(6): 1980.-DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061980>.
21. Cederholm T., Jensen G.L., Gonzalez M.C., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38(1): 1-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
22. Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., et al. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. *Исследования и практика в медицине.* 2019; 6(3): 108-114.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>.
- [Sergienko A.D., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., et al. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal.* 2019; 6(3): 108-114.-DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>. (In Rus)].
23. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., et al. Патент на изобретение RU 2776490 C1. Способ прогнозирования нутриционной недостаточности у больных злокачественными новообразованиями. Рос. Фед.на: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дата приоритета 2022-01-21. 2022.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49218056>. [Brish N.A., Semiglasova T.Yu., Filatova L.V., et al. Patent RU 2776490 C1. A method for predicting nutritional deficiency in patients with malignant neoplasms. N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. Priority date 2022-01-21. 2022.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49218056>. (In Rus)].
24. Arends J., Strasser F., Gonella S., et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open.* 2021; 6(3): 1-18.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>.
25. Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021; 40: 2898-2913.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>.

Поступила в редакцию / Received / 04.09.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN: 4291-9496.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatyana Yu. Semiglasova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN: 9773-3759.

Алексей Михайлович Карачун / Alexey M. Karachun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN: 7290-0534.

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiya M. Teletaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.

Любовь Владимировна Страх / Lubov' V. Strakh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5943-1081>.

Максим Иванович Служев / Maxim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>, SPIN: 7816-5007.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN: 5787-5740.

Сергей Валерьевич Кондратьев / Sergey V. Kondratyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.

Константин Константинович Лебедев / Konstantin K. Lebedev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1456-327X>, SPIN-код: 6181-0651.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglasov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN: 7816-5007.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.





© А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Л.И. Корытова, Д.А. Скляр, С.А. Попов,
 А.В. Павловский, А.В. Мешечкин, Д.А. Гранов

Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Aleksej V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Luiza I. Korytova, Dmitrij A. Skljjar, Sergej A. Popov, Aleksandr V. Pavlovskij, Aleksej V. Meshechkin, Dmitrij A. Granov*

Regional Chemotherapy in Combination with Radiotherapy as Adjuvant Treatment of Patients with Pancreatic Head Cancer

Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В настоящее время получены неоднозначные результаты системной неoadъювантной химио- и/или лучевой терапии (ЛТ) резектабельного и погранично резектабельного рака поджелудочной железы (РПЖ).

Цель. Оценить ближайшие и отдаленные результаты предоперационной регионарной химиотерапии (РХТ) в комбинации с конформной ЛТ у больных раком головки поджелудочной железы (ПЖ).

Материал и методы. За период 2011–2022 гг. неoadъювантная терапия проведена у 435 больных РПЖ. В исследование включено 57 пациентов. В основную группу исследования, которой провели неoadъювантную химиолучевую терапию (ХЛТ), вошло 28 больных. Первым этапом выполняли РХТ в виде химиоэмболизации головки ПЖ суспензией гемцитабина и липиодола с последующей внутриартериальной химиоинфузией гемцитабина и оксалиплатина. Через 3–5 сут. проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: РОД 2 Гр (4 Гр в сут.), до физической СОД 50 Гр. Радикальную операцию в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции выполняли в среднем через 9 (от 1 до 26) сут. после ЛТ. В контрольной группе без ЛТ проводили только неoadъювантную РХТ по той же схеме без ЛТ у 29 больных. Удаление опухоли осуществляли через 3–5 сут.

Результаты. Статистически значимых различий в продолжительности хирургического вмешательства и объеме кровопотери в группе ХЛТ и в контрольной группе выявлено не было ($p < 0,05$). Летальных исходов, а также нежелательных явлений выше 2 ст. по СТСАЕ, v. 5.0. в обеих группах перед операцией не было. Нежелательные явления у 24 (85,7 %) в группе ХЛТ и у 23 (79,3%) в контрольной не являлись причиной переноса даты операции. Осложнения по Clavien-Dindo в обеих группах не превышали III степени. Медиана безрецидивной выживаемости в группе исследования составила 12,3 (95 % ДИ 5,3–21,2) мес., в контрольной — 6,7 (95 % ДИ 5,0–9,1) ($p < 0,05$). Медиана общей и 1-летней выживаемости были: 26,1 (95 % ДИ 10,2–29,3) мес. и 63 %, против 10,7 (95 % ДИ 8,5–13,9) мес. и 45 % соответственно ($p < 0,05$).

Introduction. The results of systemic neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy (RT) for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PCa) are currently controversial.

Aim. Aim of this study is to evaluate the immediate and long-term outcomes of preoperative regional chemotherapy (RCT) combined with conformal radiotherapy (CRT) in patients with pancreatic head cancer (PHC).

Materials and Methods. Between 2011 and 2022, 435 PHC patients received neoadjuvant therapy. The study included 57 patients. The main study group included 28 patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). The first step was RCT in the form of chemoembolization of the pancreatic head with gemcitabine and lipiodol suspension, followed by intra-arterial chemoinfusion of gemcitabine and oxaliplatin. After 3–5 days CRT was performed using a multifractionation regimen: 2 Gy in single fraction 4 times a day, up to a dose of 50 Gy. Radical pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy was performed on average 9 (from 1 to 26) days after CRT. In the control group without CRT, only neoadjuvant RCT with the same regimen without CRT was performed in 29 patients. Operation was performed after three to five days after neoadjuvant therapy.

Results. There were no statistically significant differences in operative time and blood loss between the CRT and control groups ($p < 0.05$). There were no deaths and no adverse events greater than grade 2 by CTSAE v. 5.0 in either group before surgery. In 24 patients (85.7 %) in the CRT group and 23 (79.3 %) in the control group, adverse events did not require a delay in surgery. Clavien-Dindo complications did not exceed grade III in either group. Disease-free survival was 12.3 (95 % CI 5.3–21.2) months in the main group and 6.7 (95 % CI 5.0–9.1) months in the control group ($p < 0.05$). Median overall survival and 1-year overall survival were 26.1 (95 % CI 10.2–29.3) months and 63 % vs 10.7 (95 % CI 8.5–13.9) months and 45 %, respectively ($p < 0.05$).

Выводы. Преоперационная комбинация внутриартериальной ХЭ и ХИ с конформной ЛТ не сопровождается серьезными осложнениями и позволяет в два раза увеличить выживаемость больных после пПДР.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; неoadъювантная терапия; регионарная химиотерапия; лучевая терапия; панкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Корятова Л.И., Скляр Д.А., Попов С.А., Павловский А.В., Мешечкин А.В., Гранов Д.А. Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(5): 965-973.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973

✉ Контакты: Козлов Алексей Владимирович, av_kozlov@mail.ru

Введение

Разработка новых комбинированных методов лечения резектабельного и погранично резектабельного РПЖ представляется актуальной задачей. В настоящее время получены неоднозначные результаты неoadъювантной химио- и/или лучевой терапии (ЛТ) [1–4]. Это связано с изначально тяжелым состоянием больных, не позволяющим пройти жесткие гематологические и общесоматические критерии отбора.

Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени, а в последние годы и при РПЖ. Наиболее привлекательной стороной метода является интенсификация лекарственного воздействия на опухоль при уменьшении общей токсичности лечения [5–7].

В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания внутриартериальной химиотерапии и облучения в лечении больных РПЖ. В имеющихся исследованиях частично отражены технические аспекты выполнения рентгенэндоваскулярных процедур различными химиопрепаратами; авторы проводили ЛТ с разными режимами облучения, а ближайшие результаты изучены на небольших группах неоперабельных пациентов. Целью настоящего исследования являлась оценка безопасности и эффективности неoadъювантной комбинации РХТ с конформной ЛТ у больных аденокарциномой головки ПЖ.

Материал и методы

За период 2011–2022 гг. неoadъювантная терапия проведена у 435 больных РПЖ. В исследовательскую работу включено 57 пациентов.

Критерии включения: операбельные больные аденокарциномой головки ПЖ; стадия заболевания T2-4N0-1M0 IB-III; резектабельный или погранично резектабельный РПЖ; состояние тяжести пациента по шкале ECOG 0-1. При планировании неoadъювантной терапии допускались пациенты с купированной механической желту-

Conclusion. Preoperative combination of RCT (intra-arterial embolization and intra-arterial infusion) with CRT is associated with no serious complications and allows doubling of survival in patients after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy.

Keywords: pancreatic cancer; neoadjuvant therapy; regional chemotherapy; radiation therapy; pancreaticoduodenectomy

For Citation: Aleksey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Luiza I. Korytova, Dmitriy A. Skljjar, Sergej A. Popov, Aleksandr V. Pavlovskij, Aleksey V. Meshechkin, Dmitriy A. Granov. Regional chemotherapy in combination with radiotherapy as adjuvant treatment of patients with pancreatic head cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(5): 965-973. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973

хой в анамнезе. Всем больным была проведена адъювантная химиотерапия по схеме GEMOX.

Критерии исключения: механическая желтуха, развившаяся в течение неoadъювантной терапии, или её рецидив (общий билирубин > 60 мкмоль/л); острая или хроническая в стадии обострения язва желудка и двенадцатиперстной кишки; сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации.

Из исследования были исключены пациенты, получившие неoadъювантную системную химиотерапию как в монорежиме, так и в комбинации с ЛТ; РХТ другим схемами; больные со сроком наблюдения меньше трех месяцев.

В основной группе исследования первым этапом комбинированного лечения выполняли РХТ, включающую ХЭ головки ПЖ и артериальную ХИ. С целью селективной катетеризации общей печеночной и гастродуоденальной артерии (ГДА) использовали катетер конфигурации «cobra». Суперселективную катетеризацию ГДА и опухолевых сосудов осуществляли с помощью микрокатетера 3F («Cordis», «Boston», «Terumo»). При наличии множественных артерий малого диаметра, питающих опухоль от проксимальной части ГДА, применяли перераспределительную эмболизацию дистальной части ГДА металлическими спиралями. После этого катетер устанавливали проксимальней и вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: гемцитабин в расчетной дозе 300–600 мг/м² растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60 % водорастворимого контрастного вещества (ультра-вист, омнипак). К этому раствору добавляли 2–4 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3–5 мин. Химиоэмболизат вводили медленно для предупреждения рефлюкса по артериальным анастомозам. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии.

После выполнения ХЭ катетер «cobra» располагали в общей печеночной артерии для про-

ведения ХИ. При технических сложностях и варианте сосудистой анатомии использовали модификацию «hook» с целью надежной катетеризации чревного ствола. Кончик катетера располагали дистальнее левой желудочной артерии для профилактики развития токсического гастрита и язвенной болезни. ХИ осуществляли препаратом гемцитабин 1 000 мг/м² в течение 30 мин., после чего сразу добавляли оксалиплатин 75 мг/м² в течение 120 мин. (схема GEMOX).

Через 3–5 сут. после РХТ проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: применяли дробление суточной дозы на две фракции с 6 часовым интервалом между ними, РОД за один сеанс составляла 2 Гр (4 Гр в сут.), до физической СОД 50 Гр.

Хирургическое лечение осуществляли в среднем через 9 (от 1 до 26) сут. после облучения. Радикальное удаление опухоли в обеих группах проводили в объеме пПДР со стандартной лимфодиссекцией. У больных с погранично резектабельным раком ПЖ (опухольная инфильтрация ≤ 180° верхней брыжеечной артерии, инвазия на небольшом протяжении в чревный ствол и/или общую печеночную артерию, вовлечение короткого сегмента системы воротной вены) выполняли скелетизацию артерий и пластику верхней брыжеечной вены. Во всех случаях оценивали объем интраоперационной кровопотери и длительность хирургического вмешательства.

В контрольной группе без ЛТ выполняли только неoadъювантную РХТ по такой же схеме GEMOX. Радикальное удаление опухоли осуществляли через 3–5 сут. после химиотерапии.

Оценку эффективности лечения проводили с использованием данных показателя онкомаркера СА 19-9 с частотой 1 раз в 4 недели и стандартных методов лучевой диагностики по критериям RECIST 1.1.

Статистический анализ производили с применением пакета программ статистической обработки данных Medcalc версия 19.1.3. (2019). Для установления закономерностей использовали следующие методы аналитической статистики: тест независимости хи-квадрат для категориальных показателей (в т. ч. хи-квадрат Пирсона и точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2 × 2 при ожидаемой частоте признака меньше 10); тест Кокрана – Армиджа для тренда для оценки связи между переменной с двумя категориями и порядковой переменной с k категориями; параметрический t-критерий Стьюдента в независимых выборках и непараметрический критерий Манна – Уитни для определения различий между двумя группами. Для оценки показателей общей и безрецидивной выживаемости на всем протяжении

наблюдения использовали метод построения таблиц дожития методом Каплана – Майера. Сравнения выживаемости между группами проводилось с помощью критерия лог-ранг. В исследовании использовался порог статистической значимости $p=0,05$.

Результаты

В исследование включено 57 пациентов, охарактеризованных по возрасту, состоянию ECOG, показателям онкомаркера СА 19-9, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания (табл. 1). По всем параметрам не было статистически значимых различий между основной и контрольной группами ($p > 0,05$).

Основная группа исследования состояла из 28 больных (15 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 41 до 79 (медиана — 61 год) лет, с соматическим статусом пациентов по шкале ECOG 0-1 (преимущественно (71,4 %) составил 0 баллов), у которых провели неoadъювантную химиолучевую терапию.

В контрольной группе без ЛТ выполняли только неoadъювантную РХТ по такой же схеме GEMOX у 29 больных (13 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 40 до 81 (медиана — 61) лет, с соматическим статусом пациентов по шкале ECOG 0-1 (преимущественно (62,1 %) составил 0 баллов).

Летальных исходов, а также нежелательных явлений выше 2 степени по критериям NCI CTCAE, v. 5.0. в обеих группах перед операцией не было. Нежелательные явления при проведении химиолучевой терапии выявлены у 24 пациентов (85,7 %) группы исследования и включали: гематологические 1–2 степени (82,1 %), желудочно-кишечные 1–2 степени (28,6 %).

В контрольной группе нежелательные явления отмечены у 23 (79,3 %): гематологические 1–2 степени — у 55,2 %, желудочно-кишечные 1–2 степени — у 20,7 %. Гематологическая токсичность не требовала лечения; желудочно-кишечная купирована с помощью медикаментозной терапии. Нежелательные явления в обеих группах не являлись причиной переноса даты операции.

Радикальное удаление опухоли выполнили в РНЦ РХТ всем больным, включенным в исследование. Погранично резектабельный РПЖ с инвазией на небольшом протяжении в чревный ствол и/или общую печеночную артерию был диагностирован в 4 (14,3 %) случаях основной группы и 3 (10,3 %) контрольной ($p = 0,7$). По данным заключения патоморфологической лаборатории, R0-резекции были выполнены у 26 (92,9 %) и 27 (93,1 %) пациентов соответственно.

Таблица 1. Характеристика групп больных в группах неoadъювантной терапии
Table 1. Characteristics of patient groups in neoadjuvant therapy groups

Критерий	Основная группа исследования (n = 28), n (%)	Контрольная группа (n = 29), n (%)	p
Пол мужчины женщины	15 (53,6) 13 (46,4)	13 (44,8) 16 (55,2)	0,51
Средний возраст, лет	61,2	61,1	0,9
Состояние по шкале ECOG 0 1	20 (71,4) 8 (28,6)	18 (62,1) 11 (37,9)	0,46
Механическая желтуха в анамнезе	19 (67,9)	25 (86,2)	0,1
Средний размер опухоли, мм	39,3 ± 1,9	38,8 ± 2,1	0,4
T стадия T2 T3 T4	7 (25) 17 (60,7) 4 (14,3)	6 (20,7) 20 (69) 3 (10,3)	0,76 0,59 0,71
N N0 N1	16 (57,1) 12 (42,9)	16 (55,2) 13 (44,8)	0,88
Стадия заболевания IB IIA IIB III	5 (17,9) 10 (35,7) 9 (32,1) 4 (14,3)	2 (6,9) 13 (44,8) 11 (37,9) 3 (10,3)	0,25 0,49 0,78 0,71
Степень дифференцировки опухоли G1 G2 G3	3 (10,7) 20 (71,4) 5 (17,9)	3 (10,3) 18 (62,1) 8 (27,6)	1,0 0,58 0,53
Погранично резектабельный рак: сосудистая инвазия артериальная (ВБА, ОПА) система воротной вены	4 (14,3) 7 (25)	3 (10,3) 11 (37,9)	0,7 0,4
R0-резекция	26 (92,9)	27 (93,1)	1,0
Онкомаркер СА 19-9, ед/мл < 1000 > 1000	20 (71,4) 8 (28,6)	21 (72,4) 8 (27,6)	1,0

Примечания: ВБА — верхняя брыжечная артерия; ОПА — общая печеночная артерия.

Таблица 2. Результаты хирургического лечения в группах неoadъювантной терапии
Table 2. Results of surgical treatment in the neoadjuvant groups

Критерий	Основная группа исследования (n = 28), n (%)	Контрольная группа (n = 29), n (%)	p
Длительность операции, мин.	517,9 ± 22,5	472,8 ± 17,4	0,2
Средний объем кровопотери, мл	746,4 ± 97,7	679,3 ± 53,0	0,8
Осложнения по Clavien-Dindo, стадия (лечение) I (дополнительная терапия; лечение раневой инфекции) II (гемотрансфузия, парентеральное питание) IIIa (хирургия без наркоза) IIIb (хирургия под наркозом)	16 (57,1) 8 (28,6) 2 (7,1) 2 (7,1) 4 (14,3)	21 (72,4) 13 (44,8) 6 (20,7) 2 (6,9) 0 (0)	0,3 0,3 0,3 1 0,05
Панкреатическая фистула A B C	5 (17,9) 3 (10,7) 2 (7,1) 0	7 (24,1) 3 (10,3) 3 (10,3) 1 (3,5)	0,8
Патоморфологический регресс опухоли по классификации Е.Ф. Лушников, степень нет I II	4 (14,3) 16 (57,1) 8 (28,6)	23 (79,3) 6 (20,7) 0	< 0,05 < 0,05 < 0,05
Медиана безрецидивного периода, мес. 95 % доверительный интервал	12,3 5,3–21,2	6,7 5,0–9,1	< 0,05
Местный рецидив Отдаленное метастазирование Нет/нет информации	2 (7,1) 21 (75) 5 (17,9)	11 (37,9) 14 (48,3) 4 (13,8)	< 0,05 0,2 0,3
Однолетняя выживаемость, %	63	45	< 0,05
Медиана общей выживаемости, мес. 95 % доверительный интервал	26,1 10,2–29,3	10,7 8,5–13,9	< 0,05

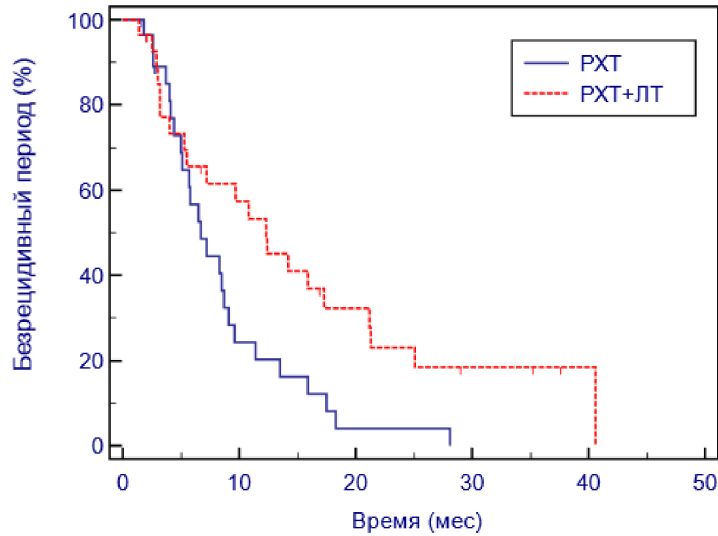


Рис. 1. Безрецидивный период по Каплану – Майеру: красная линия — PXT + ЛТ (группа исследования), синяя линия — PXT (контрольная группа)
 Fig. 1. Kaplan – Meier disease-free survival: red line — neoadjuvant chemoradiotherapy (study group), blue line — neoadjuvant regional chemotherapy (control group)

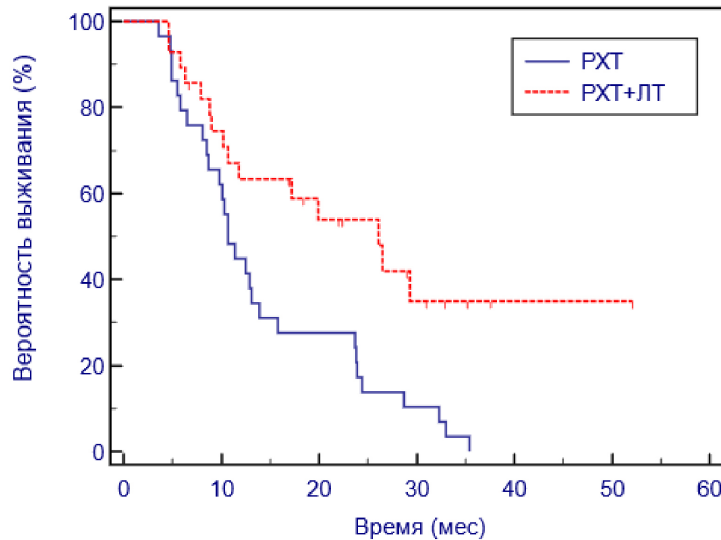


Рис. 2. Общая выживаемость по Каплану – Майеру: красная линия — PXT + ЛТ (группа исследования), синяя линия — PXT (контрольная группа)
 Fig. 2. Kaplan-Meier overall survival: red line — neoadjuvant chemoradiotherapy (study group), blue line — neoadjuvant regional chemotherapy (control group)

Хирургическое вмешательство в основной группе исследования продолжалось дольше, однако данные не оказались статистически значимыми: время операции составило $517,9 \pm 22,5$ мин. против $472,8 \pm 17,4$ мин. соответственно ($p = 0,1$). Средний объем кровопотери в основной группе также был незначительно больше $746,4 \pm 97,7$ мл против $679,3 \pm 53,0$ мл ($p = 0,8$) (табл. 2).

В раннем и позднем послеоперационном периоде летальных исходов не было. Осложнения по Clavien-Dindo в обеих группах не превышали III степени. В основной группе нежелательные явления встречались реже, чем в контрольной группе (57,1 % против 72,4 % соответственно), хотя коррекция осложнений под наркозом (IIIb степени)

потребовалась только пациентам из группы химиолучевой терапии (14,3 % и 0 % соответственно).

Послеоперационные панкреатические фистулы образовывались в основной группе исследования реже (17,9 % против 24,1 %), с меньшим числом хирургической коррекции (фистулы В и С стадии по классификации C. Bassi с соавт., 2005 [8]: 2 (7,1 %) и 0 против 3 (10,3 %) и 1 (3,5 %) соответственно).

В основной группе исследования патоморфологический регресс опухоли на лечение по классификации Е.Ф. Лушников в резецированной ткани был выше: патоморфоз I степени отмечен у 16 (57,1 %) против 6 (20,7 %), а II степени был только после химиолучевого лечения в 8 (28,6 %) случаях.

База данных пациентов закрыта для анализа в октябре 2023 г. Живы 13 пациентов основной группы исследования при наблюдении 6,7–52,1 мес. (медиана — 22,4 мес.). В контрольной группе умерли все больные. Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе исследования составила 12,3 (95 % ДИ 5,3–21,2) мес., в контрольной — 6,7 (95 % ДИ 5,0–9,1) ($p < 0,05$) (рис. 1). После химиолучевого лечения прогрессирование наступало в 10 раз чаще в виде генерализации процесса, по сравнению с развитием местного рецидива: 75 % против 7,1 % ($p < 0,05$). В группе контроля данные были практически одинаковыми: 48,3 % против 37,9 % ($p = 0,4$).

Анализ выживаемости по Каплану – Майеру показал двукратное увеличение продолжительности жизни в группе неoadъювантной химиолучевой терапии: медиана общей и 1-летней выживаемости составили: 26,1 (95 % ДИ 10,2–29,3) мес. и 63 %, против 10,7 (95 % ДИ 8,5–13,9) мес. и 45 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

Традиционно резекция является основным методом лечения аденокарциномы ПЖ, позволяющим достичь наилучшей выживаемости, однако из-за распространения опухоли осуществления лишь у 10–20 % [1, 3]. В то же время радикальная операция возможна только у 80 % больных резектабельным и погранично резектабельным РПЖ. Это связано с тем, что общее состояние необратимо ухудшается в течение предоперационного периода у одних пациентов, а у других — при дополнительном обследовании обнаруживаются отдаленные метастазы. К сожалению, до 50 % больных не получают своевременную и полноценную адъювантную химиотерапию из-за низкого общесоматического статуса после резекции ПЖ, при этом 2-летняя ОВ у больных, которым проведено только оперативное лечение, составляет не более 30–40 % [2, 9].

Таким образом, проведение неoadъювантной терапии повышает число операбельных больных РПЖ, получивших комплексное лечение. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании PREOPANC было доказано, что после проведения химиолучевой терапии увеличивается частота R0-резекций и время до прогрессирования заболевания. Несмотря на то, что медиана выживаемости была выше всего на 1,4 мес. (15,7 мес. vs 14,3 мес., $p = 0,025$), 5-летняя выживаемость составила 20,5 % против 6,5 % в группе без предоперационного лечения [9].

Из-за небольшого числа рандомизированных исследований и неоднозначных результатов, в РФ не существует единого протокола предоперационной/индукционной терапии РПЖ, а роль ЛТ в рамках индукционной терапии окончательно не определена [10]. Неудовлетворительные результаты лечения связаны с изначально тяжелым состоянием больных, которое не позволяет провести полный цикл противоопухолевого лечения. Поэтому авторами продолжается поиск новых методов и схем терапии РПЖ. Так, например, появление современных методик, таких как конформная, модулированная по интенсивности и контролируемая по изображению ЛТ (IMRT, IGRT), позволило подвести высокие туморицидные дозы на область опухоли и снизить токсичность лечения, по сравнению с конвенциональным облучением.

В настоящее время доказана эффективность комбинации лейковорина, 5-ФУ, иринотекана и оксалиплатина (схема FOLFIRINOX) у больных РПЖ. Однако схема является крайне токсичной, что является основным сдерживающим фактором её широкого применения. По данным M.H.G. Katz с соавт. (2022), при сравнении результатов неoadъювантного применения монотерапии схемы FOLFIRINOX и её комбинации с ЛТ были получены нежелательные явления 3, 4 и 5 (смерть) степени у 57 %, 17 % и 2 % против 64 %, 9 % и 0 соответственно. Осложнения непосредственно ЛТ отмечены лишь у 7 % [11].

В нашем исследовании мы использовали менее токсичную схему химиотерапии GEMOX, а ЛТ проводили с дроблением суточной дозы облучения. Это позволило провести полный цикл неoadъювантного лечения с нежелательными явлениями не выше 2 степени в обеих группах, которые не привели к задержке хирургического этапа.

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами, по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение [7, 12].

Современными авторами был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ. Однако в литературе встречаются лишь единичные работы сочетания РХТ с облучением [13, 14]. Мы обладаем опытом подобного комбинированного химиолучевого лечения у 38 больных нерезектабельным РПЖ [15]. В проведенном исследовании не было ос-

ложнений, в первую очередь, гематологических, потребовавших прекращения специфической терапии или снижения дозировки химиопрепаратов с дополнительными терапевтическими мероприятиями. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает малой травматичностью, в связи с возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани.

По данным современных исследований, панкреатодуоденальная резекция, несмотря на большую частоту осложнений (33–64 %), сопровождается приемлемым уровнем послеоперационной летальности (2–5 %). В послеоперационном периоде чаще всего развиваются: задержка опорожнения желудка (20–23 %), панкреатические фистулы (5–23 %), абдоминальная инфекция (7–20 %), желчные свищи (5–13 %), кровотечение (3–10 %) [16, 17].

В нашем исследовании летальных исходов в раннем и позднем послеоперационном периоде не было. Хирургические осложнения не превышали III степени и были одинаковыми в обеих группах, за исключением IIIb степени по Clavien-Dindo, которые развились у четырех (14,3 %) пациентов основной группы. Объем кровопотери и длительность операции также были больше у больных с добавлением химиолучевого лечения, однако не являлись статистически значимыми. Мы связываем технические сложности хирургического этапа в основной группе с развитием спаечного процесса в брюшной полости после ЛТ. С одной стороны, это привело к удлинению этапа ревизии брюшной полости и дополнительной кровоточивости окружающих тканей. С другой, облучение способствовало большему повреждающему эффекту на опухоль и развитием соединительных волокон в ткани ПЖ с её уплотнением. Мы связываем эти морфологические изменения с меньшим числом панкреатических фистул в основной группе (17,9 % против 24,1 %). Подобный эффект неoadъювантной терапии отмечен в исследовании S.G. Marchegiani с соавт. (2018), проанализировавших осложнения после 305 резекций ПЖ: у пациентов, с предоперационным специфическим лечением (n = 99) панкреатические фистулы отмечены реже (9,1 % против 15,6 %, p = 0,05) без развития тяжелой степени С [18].

В нашем исследовании эффективность комбинации РХТ с ЛТ была доказана развитием лечебного патоморфоза опухоли в большинстве случаев, достигшим II степени у 29 % (p < 0,05). По

данным многочисленных исследований, именно этот показатель является независимым предиктором выживаемости [19].

Проведение предоперационной РХТ с конформной ЛТ позволило нам достичь двукратного увеличения медианы общей выживаемости, по сравнению с группой контроля: 26,1 мес. против 10,7 мес. соответственно (p < 0,05). Мы связываем эти обнадеживающие данные с мультидисциплинарным подходом в лечении такого агрессивного заболевания, как РПЖ. Самостоятельная РХТ не является высокоэффективным неoadъювантным методом лечения, однако в режиме радиомодификации потенцирует возможности противоопухолевого воздействия.

Выводы

Предоперационная комбинация внутриартериальной ХЭ и ХИ с конформной ЛТ не сопровождается серьезными осложнениями и позволяет в два раза увеличить выживаемость больных после пПДР.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проводимые методики были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 01-02/2021 от 11 февраля 2021 г. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Compliance with principles of bioethics

All procedures involving human subjects were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia, protocol 01-02/2021 dated 11.02.2021. Diagnosis and treatment procedures, data and material collection and questionnaire were conducted after obtaining written informed consent of the patients.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Козлов А.В. — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных, статистический анализ данных исследования;

Таразов П.Г. — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи;

Гранов Д.А., Корытова Л.И., Павловский А.В. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;

Попов С.А., Мешечкин А.В., Скляр Д.А. — лечение пациентов, набор клинических данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Kozlov A.V. — performed the literature review, collected the clinical data, wrote the article, and performed the statistical analysis of the research data;

Tarazov P.G. — outlined the general design of the study and wrote and reviewed the article;

Granov D.A., Korytova L.I., Pavlovskij A.V. — outlined the general design of the study and reviewed the article;

Popov S.A., Meshechkin A.V., Skljär D.A. — performed patient treatment and collected clinical data.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хатьков И.Е. Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24(3): 110-114. [Khatkov I.E. Modern treatment strategy for pancreatic cancer. *Annals of HPB surgery*. 2019; 24(3): 110-114. (In Rus)].
- Антонова Е.Ю., Базин И.С., Гарин А.М., et al. Изменения парадигмы лечения больных операбельным раком поджелудочной железы. *Сибирск. онкол. журн*. 2020; 19(3): 156-163.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163>. [Antonova E.Ju., Bazin I.S., Garin A.M., et al. A paradigm shift in the treatment of patients with resectable pancreatic cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(3): 156-163.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-156-163>. (In Rus)].
- Fiore M., Coppola A., Petrianni G.M., et al. Advances in pre-treatment evaluation of pancreatic ductal adenocarcinoma: a narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2023; 14(2): 1114-1130.-DOI: <https://doi.org/10.21037/jgo-22-1034>.
- Ren X., Wei X., Ding Y., et al. Comparison of neoadjuvant therapy and upfront surgery in resectable pancreatic cancer: a meta-analysis and systematic review. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 733-744.-DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190810>.
- Гранов А.М., Гранов Д.А., Винокуров В.Л., et al. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). Изд. 2-е, дополненное. Гл. ред. Гранов А.М., Давыдов М.И. СПб.: «Фолиант». 2013; 560. SBN 978-5-93929-234-4. [Granov A.M., Granov D.A., Vinokurov V.L., et al. Interventional radiology in oncology. Edition 2-ed. Ed. by Granov A.M., Davydov M.I. SPb.: «Foliant». 2013; 560. ISBN 978-5-93929-234-4. (In Rus)].
- Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. *Практ. онкол*. 2015; 16(4): 131-139. [Tarazov P.G. Methods of endovascular therapy in oncological diseases. *Practical Oncology*. 2015; 16(4): 131-139. (In Rus)].
- Aigner K.R., Gailhofer S., Selak E., Aigner K. Intra-arterial infusion chemotherapy versus isolated upper abdominal perfusion for advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study on 454 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019; 145(11): 2855-2862.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03019-6>.
- Bassi C., Dervenis C., Butturini G., et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005; 138(1): 8-13.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.05.001>.
- Versteijne E., van Dam J.L., Suker 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(11): 1220-1230.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02233>.
- Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13,#3s2: 555-572. [Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagajnov V.E., et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. Malignant Tumors. 2023; 13,#3s2: 555-572. (In Rus)].
- Katz M.H.G., Shi Q., Meyers J., et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: The A021501 Phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(9): 1263-1270.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2319>.
- Каприн Д.А. Внутриаартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). *Трансляц. мед*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25>. [Kaprin D.A. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). *Translational medicine*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25>. (In Rus)].
- Morak M.J., van der Gaast A., Incrocci L., et al. Adjuvant intra-arterial chemotherapy and radiotherapy versus surgery alone in resectable pancreatic and periampullary cancer: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008; 248(6): 1031-41.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318190c53e>.
- Tanaka T., Nishiofuku H., Tamamoto T., et al. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011; 31(11): 3909-3912.
- Козлов А.В., Гранов Д.А., Таразов П.Г., et al. Внутриаартериальная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анн. хир. гепатол*. 2019; 24(3): 73-86.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019373-86>. [Kozlov A.V., Granov D.A., Tarazov P.G., et al. *Annals of HPB Surgery*. 2019; 24(3): 73-86.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019373-86>. (In Rus)].
- Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., et al. Функциональные результаты панкреатодуоденальной резекции. *Анн. хир. гепатол*. 2023; 28(1): 71-79.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-71-79>. [Kotel'nikov A.G., Patjutko Ju.I., Podluzhnyj D.V., et al. Functional outcomes of pancreaticoduodenectomy. *Annals of HPB Surgery*. 2023; 28(1): 71-79.-DOI: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-1-71-79>. (In Rus)].
- Kolbeinsson H.M., Chandana S., Wright G.P., Chung M. Pancreatic cancer: a review of current treatment and novel

- therapies. *J Invest Surg.* 2023; 36(1): 2129884.-DOI: <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2129884>.
18. Marchegiani G., Andrianello S., Nessi C., et al. Neoadjuvant therapy versus upfront resection for pancreatic cancer: the actual spectrum and clinical burden of post-operative complications. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(3): 626-637.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6281-9>.
19. Alva-Ruiz R., Yohanathan L., Yonkus J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy switch in borderline resectable/locally advanced pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29(3): 1579-1591.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10991-2>.

Поступила в редакцию / Received / 11.12.2023
Прошла рецензирование / Reviewed / 05.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Владимирович Козлов / Aleksey V. Kozlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>, SPIN-code: 3790-3030.

Павел Гадельгараевич Таразов / Pavel G. Tarazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>, SPIN-code: 7089-7542.

Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>, SPIN-code: 5360-1252.

Дмитрий Александрович Скляр / Dmitrij A. Skljar / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1264-7296>, SPIN-code: 8373-6444.

Сергей Александрович Попов / Sergej A. Popov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>, SPIN-code: 2615-8848.

Александр Васильевич Павловский / Aleksandr V. Pavlovskij / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3994-1329>, AuthorID: 128941.

Алексей Владимирович Мешечкин / Aleksey V. Meshechkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8690-3782>, SPIN-code: 1805-8980.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrij A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, SPIN-code: 5256-2744.

