Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.37-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

© А.С. Бутримова, Ю.Н. Виноградова, Л.И. Корытова, О.В. Корытов, А.В. Мешечкин, Н.В. Ильин

Оптимизация лучевого компонента в химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком 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

© Anastasiya S. Butrimova, Julia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Aleksey V. Meshechkin, Oleg V. Korytov, Nikolay V. Ilyin

Optimization of Radiotherapy in Chemoradiation Treatment of Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

Введение. Результаты лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы (МРРПЖ) остаются неудовлетворительными. Роль лучевой терапии (ЛТ) и наиболее эффективный режим фракционирования окончательно не определены и являются предметом продолжающихся исследований.

Цель. Повышение эффективности комбинированного лечения МРРПЖ IIb–III стадий путем оптимизации лучевого компонента терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое ретропроспективное исследование включен 91 пациент с МРРПЖ IIb–III стадий (T_{1-4} N_{0-1} M_0). После индукционной полихимиотерапии (FOLFIRINOX или GemCap) проводили ЛТ. Пациенты были распределены на три сопоставимые группы: группу 1 (n = 30) — ЛТ в режиме дневного дробления суточной дозы (ДД), суммарная очаговая доза (СОД — 50 Гр); группу 2 (n = 30) — стереотаксическая ЛТ (СТЛТ, 7,5 Гр до СОД 37,5 Гр); группу 3 (n = 31) — среднее фракционирование (СФ, 3,0 Гр до СОД 51,0 Гр). Медиана наблюдения — 24,5 мес. Основными конечными точками исследования являлись токсичность, непосредственный локальный ответ, общая выживаемость (ОВ).

Результаты. Ранние негематологические лучевые реакции встречались чаще при применении СФ по сравнению как с ДД (83,9 против 30,0 %; p < 0,001), так и с СТЛТ (83,9 против 46,7 %; p = 0,003). Статистически значимых различий по частоте ранних гематологических реакций и поздних осложнений между группами не выявлено. Полных ответов не было; частичный ответ, стабилизация и прогрессирование — без межгрупповых различий. Одно- и двухлетняя общая выживаемость были выше в группе ДД по сравнению с СТЛТ и СФ: 76,7, 63,3 и 51,6 % (p = 0,039) и 33,3, 20,0 и 6,5 % соответственно (p = 0,012). Медиана ОВ: ДД — 18,5 мес. (95 %-ный ДИ: 14,7–23,7), СТЛТ — 15,0 мес. (11,5–21,4), СФ — 12,0 мес. (10,0–15,4), p = 0,028.

Выводы. Применение ДД продемонстрировало лучшие отдаленные результаты по сравнению с гипофракционированными режимами и меньшей частотой негематологических лучевых реакций.

Ключевые слова: местнораспространенный рак поджелудочной железы; дневное дробление дозы; стереотаксическая лучевая терапия; среднее фракционирование

Introduction. Treatment outcomes for locally advanced pancreatic cancer (LAPC) remain unsatisfactory. The role of radiotherapy (RT) and the most effective fractionation regimen have not been definitively established and are subjects of ongoing research.

Aim. To improve the efficacy of multimodality treatment of stage IIb–III LAPC by optimizing the RT component.

Materials and Methods. This single-center retrospective–prospective study included 91 patients with stage IIb–III LAPC (T1–4 N0–1 M0). RT was administered following induction polychemotherapy (FOLFIRINOX or GemCap). Patients were allocated into three comparable groups: Group 1 (n = 30) received RT using a twice-daily fractionation regimen (bis in die, BID) to a total dose of 50 Gy; Group 2 (n = 30) received stereotactic RT (SBRT; 7.5 Gy per fraction, total dose 37.5 Gy); Group 3 (n = 31) received moderate fractionation (MF; 3.0 Gy per fraction, total dose 51.0 Gy). The median follow-up was 24.5 months. The primary endpoints were toxicity, immediate local response, and overall survival (OS).

Results. Early non-hematological radiation reactions occurred more frequently with MF than with either BID (83.9 vs 30.0 %; p < 0.001) or SBRT (83.9 vs 46.7 %; p = 0.003). No statistically significant differences were observed between the groups in the incidence of early hematological reactions or late complications. No complete responses were observed; partial response, stable disease, and disease progression rates did not differ significantly between groups. The 1- and 2-year OS rates were higher in the BID group than in the SBRT and MF groups: 76.7, 63.3, and 51.6 %, respectively (p = 0.039), and 33.3, 20.0, and 6.5 %, respectively (p = 0.012). Median OS was 18.5 months (95 % CI 14.7–23.7) in the BID group, 15.0 months (11.5–21.4) in the SBRT group, and 12.0 months (10.0–15.4) in the MF group (p = 0.028).

Conclusion. The BID fractionation regimen was associated with better long-term outcomes than hypofractionated regimens and with a lower incidence of non-hematological radiation reactions.

Keywords: locally advanced pancreatic cancer; bis in die fractionation; stereotactic body radiotherapy; moderate hypofractionation

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

Для цитирования: Бутримова А.С., Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. Оптимизация лучевого компонента в химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1135–1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

For Citation: Anastasiya S. Butrimova, Julia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Aleksey V. Meshechkin, Oleg V. Korytov, Nikolay V. Ilyin. Optimization of radiotherapy in chemoradiation treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1135–1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

✉ Контакты: Бутримова Анастасия Сергеевна, butrim2020@gmail.com

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на совершенствование методов системной терапии, хирургического лечения и лучевых технологий, РПЖ остается одной из ведущих причин смертности. При местнораспространенном РПЖ (МРРПЖ) проведение радикального хирургического вмешательства невозможно у большинства пациентов вследствие вовлечения магистральных сосудистых структур, а основными причинами прогрессирования остаются как раннее системное распространение, так и высокий риск локального прогрессирования [1–3].

Современный подход к лечению МРРПЖ предусматривает проведение интенсивной системной терапии, преимущественно режимами FOLFIRINOX или гемцитабин-содержащими комбинациями, с последующим рассмотрением возможности применения лучевой терапии (ЛТ) у пациентов без признаков прогрессирования заболевания. Однако роль ЛТ и наиболее эффективный режим фракционирования остаются предметом продолжающихся исследований [4, 5].

Традиционно химиолучевая терапия при МРРПЖ проводится в режиме стандартного фракционирования с суммарной очаговой дозой (СОД) около 50–54 Гр. Такой подход характеризуется приемлемым профилем безопасности, однако потенциально ограничен недостаточным уровнем биологической эффективности дозы и длительным временем лечения [6]. Развитие технологий высокоточной ЛТ привело к широкому внедрению стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ), позволяющей повысить разовую дозу и увеличить биологически эффективную дозу на опухоль (BED_{10}). Ряд исследований продемонстрировал высокие показатели локального контроля при использовании СТЛТ у пациентов с МРРПЖ, однако преимущества увеличения дозы в отношении общей выживаемости (ОВ) остаются неоднозначными [7–9].

Особенностью ЛТ при РПЖ является непосредственная близость опухоли к органам риска — двенадцатиперстной кишке (ДПК), желудку и тонкой кишке. В связи с этим увеличение дозы за фракцию сопровождается не только повышением BED_{10} опухолевой ткани, но и значительным ростом BED_3 для поздно реагирующих тканей, что может приводить к увеличению частоты тяжелых гастроинтестинальных осложнений.

По данным исследований, посвященных анализу токсичности в зависимости от BED, частота поздних осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта возрастает при увеличении EQD2/BED для нормальных тканей. При этом использование BED исключительно как показателя опухолевой эффективности может приводить к переоценке преимуществ дозовой эскалации без учета ограничения со стороны органов риска [12].

Одним из возможных потенциальных вариантов оптимизации лучевого лечения может являться использование альтернативного режима фракционирования, например дневного дробления суточной дозы (ДД), однако роль его при МРРПЖ остается неизученной.

Цель — повышение эффективности комбинированного лечения МРРПЖ IIb–III стадий путем оптимизации лучевого компонента терапии.

Задачи исследования включали оценку токсичности комбинированной терапии при разных режимах фракционирования, а также непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 91 пациента с МРРПЖ IIb–III стадий (T_{1-4} N_{0-1} M_0) в рамках одноцентрового сравнительного ретропроспективного исследования. В период с 02.2018 по 09.2025 всем пациентам на первом этапе проводили индукционную полихимиотерапию по схемам FOLFIRINOX или GemCap, после чего выполняли ЛТ на линейном ускорителе Electa Axesse с использованием тормозного излучения высоких энергий (6 МэВ) в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России с последующим химиотерапевтическим лечением. В зависимости от режима фракционирования, пациенты были распределены на три сопоставимые группы: пациенты группы 1 (n = 30) получали ЛТ в режиме ДД на две фракции по 2,0 Гр с интервалом

между фракциями 6 ч пять дней в неделю (физическая СОД — 50 Гр, BED_{10} = 60,0 Гр); группы 2 (n = 30) — СТЛТ (разовая очаговая доза (РОД) — 7,5 Гр, СОД — 37,5 Гр, BED_{10} = 65,6 Гр); группы 3 (n = 31) — ЛТ в режиме среднего фракционирования (СФ) пять дней в неделю (РОД — 3,0 Гр, СОД — 51,0 Гр, BED_{10} = 66,3 Гр). Медиана наблюдения составила 24,5 мес. и не различалась в исследуемых группах: 18,4 мес. — в группе 1; 16,5 мес. — в группе 2; 15,8 мес. — в группе 3 (p > 0,1). Основными конечными точками исследования являлись токсичность, непосредственный локальный ответ, ОВ.

Критериями включения являлись: статус по шкале ECOG 0–2, проведение не менее четырех курсов индукционной химиотерапии без признаков отдаленного метастазирования, отсутствие прямого прорастания опухоли в слизистую оболочку ДПК или желудка по данным ФГДС. С целью оценки локального контроля использовали критерии RECIST 1.1. Токсичность лечения определяли по критериям NCI CTCAE, v 5.0. В группах исследования сравнивали локальный контроль в условиях различных режимов фракционирования, медиану, одно- и двухлетнюю ОВ. Исходные характеристики пациентов были сопоставимы во всех трех группах (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметр	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ/ (n = 31)	p (Гр.2 СТЛТ vs Гр.1 ДД)	p (Гр.3СФ vs Гр.1 ДД)	p (Гр.2 СТЛТ vs Гр.3 СФ)
Возраст, лет	62,1 ± 6,8	63,4 ± 8,0	62,3 ± 7,7	0,459	0,751	0,633
Мужчины	15 (50,0 %)	12 (40,0 %)	19 (61,3 %)	0,604	0,444	0,101
Женщины	15 (50,0 %)	18 (60,0 %)	12 (38,7 %)	0,604	0,444	0,101
ECOG 0–1	18 (60,0 %)	17 (56,7 %)	19 (61,3 %)	1,000	1,000	0,431
ECOG 2	12 (40,0 %)	13 (43,3 %)	12 (38,7 %)	1,000	1,000	0,431
IIb-стадия	12 (40,0 %)	17 (56,7 %)	14 (45,2 %)	0,301	0,797	0,298
III стадия	18 (60,0 %)	13 (43,3 %)	17 (54,8 %)	0,301	0,797	0,298
Головка	19 (63,3 %)	21 (70,0 %)	22 (71,0 %)	0,785	0,592	0,779
Тело/хвост	11 (36,7 %)	9 (30,0 %)	9 (29,0 %)	0,785	0,592	0,779
G2 (умеренная)	18 (60,0 %)	16 (53,3 %)	14 (45,2 %)	0,795	0,309	0,602
G3 (низкая)	12 (40,0 %)	14 (46,7 %)	17 (54,8 %)	0,795	0,309	0,602
FOLFIRINOX	16 (53,3 %)	19 (63,3 %)	18 (58,1 %)	0,601	0,799	0,779
GemCap	14 (46,7 %)	11 (36,7 %)	13 (41,9 %)	0,531	0,779	0,779
Количество циклов ХТ, среднее (M ± m)	7,4 ± 2,3	7,9 ± 2,3	7,4 ± 2,1	0,622	0,898	0,590

Table 1. General characteristics of the study groups

Parameter	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)	p (Gr.2 SBRT vs Gr.1 BID)	p (Gr.3 MF vs Gr.1 BID)	p (Gr.2 SBRT vs Gr.3 MF)
Age, years	62.1 ± 6.8	63.4 ± 8.0	62.3 ± 7.7	0.459	0.751	0.633
Men	15 (50.0 %)	12 (40.0 %)	19 (61.3 %)	0.604	0.444	0.101
Women	15 (50.0 %)	18 (60.0 %)	12 (38.7 %)	0.604	0.444	0.101
ECOG 0–1	18 (60.0 %)	17 (56.7 %)	19 (61.3 %)	1.000	1.000	0.431
ECOG 2	12 (40.0 %)	13 (43.3 %)	12 (38.7 %)	1.000	1.000	0.431
Stage IIb	12 (40.0 %)	17 (56.7 %)	14 (45.2 %)	0.301	0.797	0.298
Stage III	18 (60.0 %)	13 (43.3 %)	17 (54.8 %)	0.301	0.797	0.298
Tumor location: head	19 (63.3 %)	21 (70.0 %)	22 (71.0 %)	0.785	0.592	0.779
Tumor location: body/ tail	11 (36.7 %)	9 (30.0 %)	9 (29.0 %)	0.785	0.592	0.779
G2 (moderate)	18 (60.0 %)	16 (53.3 %)	14 (45.2 %)	0.795	0.309	0.602
G3 (low)	12 (40.0 %)	14 (46.7 %)	17 (54.8 %)	0.795	0.309	0.602
FOLFIRINOX	16 (53.3 %)	19 (63.3 %)	18 (58.1 %)	0.601	0.799	0.779
GemCap	14 (46.7 %)	11 (36.7 %)	13 (41.9 %)	0.531	0.779	0.779
Number of CT cycles, mean ± SD	7.4 ± 2.3	7.9 ± 2.3	7.4 ± 2.1	0.622	0.898	0.590

Таблица 2. Радиобиологические параметры исследуемых режимов облучения

Параметр	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ (n = 31)
РОД, Гр / СОД, Гр	2,0–2 раза в день / 50,0	7,5 / 37,5	3,0 / 51,0
Количество фракций	25	5	17
(опухоль), Гр	60,0	65,6	66,3
(здоровые ткани), Гр	83,3	131,3	102,0
(опухоль), Гр	50,0	54,7	55,3
(здоровые ткани), Гр	50,0	78,8	61,2

Table 2. Radiobiological parameters of the studied irradiation regimens

Parameter	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)
Dose per fraction, Gy / Total dose, Gy	2.0 twice daily / 50.0	7.5 / 37.5	3.0 / 51.0
Number of fractions	25	5	17
BED_{10} (tumor), Gy	60.0	65.6	66.3
BED_{3} (healthy tissue), Gy	83.3	131.3	102.0
$EQD2_{10}$ (tumor), Gy	50.0	54.7	55.3
$EQD2_{3}$ (healthy tissue), Gy	50.0	78.8	61.2

Все пациенты на первом этапе получали индукционную химиотерапию по схемам FOLFIRINOX (54,9 % больных) или GemCap (45,1 % больных). Среднее число проведенных курсов составило 8,0 ± 2,1 без значимых межгрупповых различий (p = 0,114).

Во всех исследуемых группах объем ЛТ определяли по единым принципам в соответствии с современными международными рекомендациями по оконтуриванию опухолей поджелудочной железы. В объем клинической мишени (CTV) включали первичную опухоль, визуализируемую по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии (при наличии), а также зоны возможного микроскопического распространения опухолевого процесса. При планировании лечения профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводилось. Объем облучения ограничивали первичной опухолью и вовлеченными лимфатическими узлами, подтвержденными данными лучевых методов исследования.

Планируемый объем облучения (PTV) формировали путем изотропного расширения CTV с учетом возможных погрешностей укладки пациента и внутренних движений органов. При использовании ежедневной визуализации величина отступа составляла 5–10 мм в зависимости от клинической ситуации.

Особое внимание уделяли соблюдению дозовых ограничений для критических органов (ДПК, желудка, тонкой кишки, печени, почек и спинного мозга). Ограничения выбирались с учетом применяемого режима фракционирования и рассчитывались на основании эквивалентной дозы (EQD2/BED), что обеспечивало сопоставимость радиобиологической нагрузки на органы риска при сравнении исследуемых режимов ЛТ.

Сопоставление режимов фракционирования выполняли с использованием модели линейно-квадратичного уравнения для расчета BED и эквивалентной дозы во фракциях по 2 Гр (EQD2). Для опухоли принято соотношение Гр (), для поздних реакций здоровых тканей — Гр (). Физические и радиобиологические параметры представлены в табл. 2.

ЛТ проводили на линейных ускорителях с использованием интенсивно-модулированной терапии. Визуальный контроль укладки осуществляли посредством ежедневной конусно-лучевой компьютерной томографии перед каждым сеансом.

После проведения ЛТ всем пациентам осуществляли оценку непосредственных результатов. Далее при адъювантной химиотерапии во всех группах преобладала схема GemCis: 60,0 % пациентов — в группе 1, 53,3 % — в группе 2, и 64,5 % — в группе 3. Доля пациентов, получавших капецитабин, составила, соответственно, 40,0, 46,7 и 35,5 %. При попарном сравнении статистически значимых различий между группами по выбору схемы химиотерапии после ЛТ не выявлено: GemCis — p = 0,795 (группа 2 vs группа 1), p = 0,795 (группа 3 vs группа 1), и p = 0,440 (группа 2 vs группа 3).

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 17. Достоверность результатов в группах определяли путем

сравнительного анализа по критерию Пирсона, методу Фишера; достоверность средних значений определяли с помощью U-критерия Манна — Уитни и критерия Стьюдента. ОВ рассчитывали по методу Каплана — Майера. Для оценки риска раннего наступления неблагоприятного события использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

При оценке ранней токсичности продемонстрирована сопоставимая частота гематологических реакций Grade ≤ 2 во всех исследуемых группах, которая представлена в табл. 3. В отношении негематологической токсичности выявлено статистически значимое увеличение частоты ранних реакций при применении СФ по сравнению как с ДД (83,9 против 30,0 %; p < 0,001), так и с СТЛТ (83,9 против 46,7 %; p = 0,003). Между группами ДД и СТЛТ статистически значимых различий по частоте ранней негематологической токсичности не выявлено (p = 0,288).

Анализ поздних осложнений показал их высокую частоту во всех исследуемых группах. Поздняя ЖКТ-токсичность Grade 1–3 отмечалась у 86,7 % пациентов в группе ДД, 86,7 % — в группе СТЛТ, и 93,5 % — в группе СФ, без статистически значимых различий между группами. Тяжелые гастродуоденальные осложнения встречались реже: язва желудка/двенадцатиперстной кишки Grade 3 — у 3,3, 16,7 и 9,7 % пациентов, ЖКТ-кровотечение Grade 3 — у 3,3, 10,0 и 6,5 % соответственно. Статистически значимых различий при попарных сравнениях выявлено не было. Осложнений Grade 4–5 не зарегистрировано.

Непосредственные результаты представлены в табл. 3.

Из таблицы следует, что полный ответ во всех группах достигнут не был. Частота частичного ответа, стабилизации и прогрессирования

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения

Ответ опухоли	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ (n = 31)	p (Гр. 2 СТЛТ vs Гр. 1 ДД)	p (Гр.3 СФ vs Гр. 1 ДД)	p (Гр. 2 СТЛТ vs Гр. 3 СФ)
Полный ответ	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	– / –	– / –	– / –
Частичный ответ	6 (20,0 %)	10 (33,3 %)	8 (25,8 %)	0,382	0,762	0,584
Стабилизация	22 (73,3 %)	18 (60,0 %)	20 (64,5 %)	0,412	0,582	0,791
Прогрессирование	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	3 (9,7 %)	1,000	1,000	1,000
Всего	100 %	100 %	100 %	– / –	– / –	– / –

Table 3. Immediate treatment response

Tumor response	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)	p (Gr. 2 SBRT vs Gr. 1 BID)	p (Gr. 3 MF vs Gr. 1 BID)	p (Gr. 2 SBRT vs Gr. 3 MF)
Complete response	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	–	–	–
Partial response	6 (20.0 %)	10 (33.3 %)	8 (25.8 %)	0.382	0.762	0.584
Stable disease	22 (73.3 %)	18 (60.0 %)	20 (64.5 %)	0.412	0.582	0.791
Progressive disease	2 (6.7 %)	2 (6.7 %)	3 (9.7 %)	1.000	1.000	1.000
Total	100 %	100 %	100 %	–	–	–

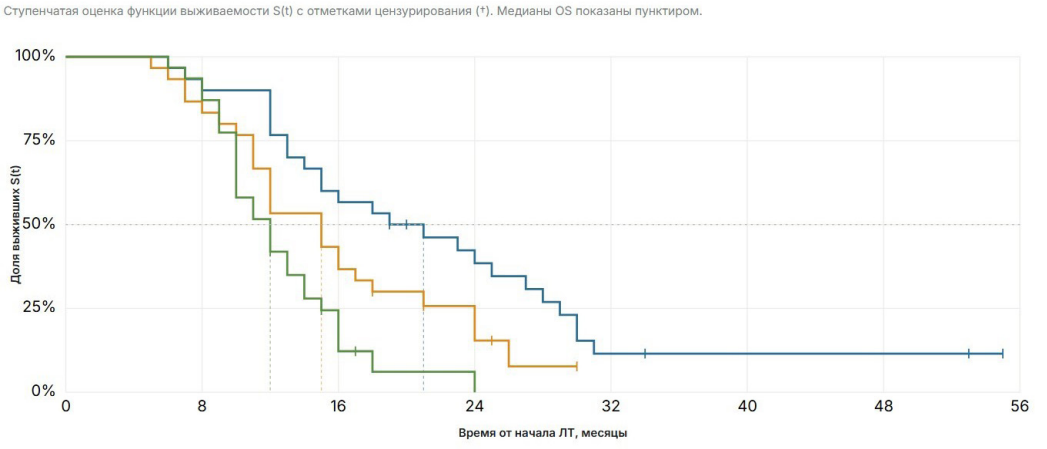

Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемых группах после комбинированного лечения
Fig. 1. Overall survival in the study groups after combined treatment

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа неблагоприятных событий (модель Кокса)

Исследуемые факторы	Отношение рисков	95 % ДИ	
Возраст	1,01	0,98–1,04	0,520
ECOG 2 vs ECOG 1	1,85	1,15–2,98	0,012
Стадия III vs стадия IIb	1,58	1,02–2,45	0,039
Группа 2 СТЛТ vs группа 1 ДД	1,72	1,05–2,82	0,031
Группа 3 СФ vs группа 1 ДД	2,18	1,35–3,52	0,001

Table 4. Multivariate analysis of adverse events (Cox proportional hazards model)

Factor	Hazard Ratio (HR)	95 % CI for HR	p-value
Age	1.01	0.98–1.04	0.520
ECOG 2 vs ECOG 0–1	1.85	1.15–2.98	0.012
Stage III vs Stage IIb	1.58	1.02–2.45	0.039
Group 2 SBRT vs Group 1 BID	1.72	1.05–2.82	0.031
Group 3 MF vs Group 1 BID	2.18	1.35–3.52	0.001

были одинаковыми и не имели достоверных отличий. К моменту завершения периода наблюдения летальный исход был зарегистрирован у большинства пациентов во всех исследуемых группах. Частота летальных исходов в группе СТЛТ не отличалась от таковой в группе ДД (83,3 против 73,3 %; p = 0,532). Различия между группой ДД и группой СФ (90,3 против 73,3 %; p = 0,106) и между группами СТЛТ и СФ (83,3 против 90,3 %; p = 0,473) не достигли уровня статистической значимости.

Анализ показателей общей выживаемости выявил статистически значимое преимущество группы ДД (рис. 1).

Медиана общей выживаемости в Группе 1 составила 18,5 мес., что значимо превышало показатели Группы 2 (15,0 мес.) и Группы 3 (13,0 мес.). Группы 2 и 3 статистически значимо не различались по медиане общей выживаемости. Одно- и двухлетняя общая выживаемость в Группе 1 была выше, чем в Группе 3 (33,3 против 6,5 % соответственно; p = 0,012).

Для исключения влияния сопутствующих факторов на показатели выживаемости была построена многофакторная регрессионная модель Кокса (табл. 4).

Проведенный многофакторный анализ показал, что соматический статус ECOG 2 p = 0,012 и стадия III (p = 0,039) являются независимыми негативными прогностическими факторами. При проведении ЛТ в режимах СФ и СТЛТ риск неблагоприятных событий выше по сравнению с режимом ДД.

Обсуждение

Дискуссии о роли ЛТ у пациентов с неоперабельным МРРПЖ ведутся уже многие годы [7, 8, 9, 10, 11], и анализ результатов исследований выявляет значительные расхождения в показателях эффективности, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к лечению данной категории больных. Несмотря на доказанные преимущества комбинированной терапии в анализируемых работах, вопрос о том, в какой степени достигаемый эффект обусловлен режимом фракционирования ЛТ, остается неизученным.

Одним из ключевых анализов роли ЛТ при МРРПЖ стало рандомизированное исследование III фазы LAP07 [10]. Добавление химиолучевой терапии у пациентов после индукционной химиотерапии не привело к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 15,2 мес. в группе химиолучевой терапии и 16,5 мес. в группе продолжения химиотерапии (HR 1,03; p = 0,83). Вместе с тем применение ЛТ сопровождалось снижением частоты локального прогрессирования — 32 против 46 % в группе химиотерапии (p = 0,03), что указывает на способность ЛТ обеспечивать преимущественно локальный контроль заболевания без обязательного увеличения продолжительности жизни.

Неутешительные отдаленные результаты лечения больных МРРПЖ способствовали росту исследований о возможном влиянии методики ЛТ на выживаемость данной категории пациентов. Так, крупный метаанализ G. Montesi и соавт. [7], в который включены пять ретроспективных сравнительных исследований (768 пациентов), посвящен сравнению обычного фракционирования и СТЛТ у больных МРРПЖ. Статистически значимого преимущества СТЛТ по критерию ОВ по сравнению с обычным фракционированием выявлено не было; также не отмечалось достоверных различий по выживаемости без прогрессирования. В нашем исследовании режим ДД продемонстрировал преимущество по сравнению с гипофракционированными режимами:

медиана ОВ составила 18,5 мес. в группе ДД, 15,0 мес. — в группе СТЛТ, и 13,0 мес. — в группе СФ (p = 0,028).

Полученные нами результаты в отношении острой токсичности не совпадают с результатами упомянутого выше метаанализа G. Montesi и соавт., в котором применение СТЛТ сопровождалось снижением риска тяжелой токсичности по сравнению с обычным фракционированием, но оказались схожими с данными сравнительного мультицентрового исследования PAULA-1 [8], где показано отсутствие статистически значимых различий между СТЛТ и обычным фракционированием как по острым реакциям (p = 0,175), так и по поздним желудочно-кишечным осложнениям (p = 0,244).

В крупном исследовании, выполненном А. Назаренко и соавт. [9], был проанализирован опыт применения СТЛТ у пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖ с акцентом на обезболивающий эффект. Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительного тракта преимущественно соответствовала 1–2 степени (32,5 и 62,5 %), тогда как при обычном фракционировании регистрировались реакции 2–3 степени (43,2 и 56,8 %; p < 0,05). В нашем исследовании различий в частоте ранней гематологической токсичности Grade 1–2 между группами не выявлено. При этом частота негематологических осложнений была статистически значимо выше в группе СФ по сравнению с группами СТЛТ и ДД.

Сопоставление полученных нами данных с результатами указанного исследования представляет интерес и в отношении поздней токсичности. По данным А. Назаренко и соавт. [9], у пациентов с МРРПЖ после СТЛТ поздние лучевые реакции преимущественно соответствовали 0–2 степени с преобладанием 1 степени (66,7 %), тогда как после обычного фракционирования регистрировались реакции 0–3 степени, наиболее часто — 2 степени (43,7 %); различия между группами были статистически значимыми. В нашем исследовании статистически значимых различий по частоте поздних осложнений между группами не выявлено: при сравнении группы СТЛТ с группой ДД — p = 1,000, группы СФ с группой ДД — p = 0,425, группы СТЛТ с группой СФ — p = 0,425. Таким образом, полученные нами результаты не выявили преимущество СТЛТ по критерию поздней токсичности.

Наши результаты согласуются с современными данными о том, что повышение дозы ЛТ само по себе не гарантирует повышение ОВ. Так, в исследовании SCALOP-2, опубликованном в 2024 г., сравнивали стандартную химиолучевую терапию 50,4 Гр за 28 фракций и режим эскалации дозы до 60 Гр за 30 фракций. Эскалация дозы не привела к статистически значимому повышению ОВ: медиана составила 16,9 и 15,6 мес. соответственно (p = 0,68). При этом локальное прогрессирование через 12 мес. наблюдалось несколько реже в группе высокой дозы — 23,9 против 33,3 %. Таким образом, увеличение дозы могло способствовать улучшению локального контроля, но не повышению ОВ [11].

Для оценки независимого влияния клинических факторов и режима ЛТ на ОВ нами проведен многофакторный анализ Кокса. Согласно полученным результатам, независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском наступления неблагоприятного события, являлись функциональный статус ECOG 2, III стадия заболевания, а также проведение ЛТ в режимах СТЛТ и СФ по сравнению с режимом ДД. Наличие ECOG 2 ассоциировалось с повышением риска события на 85 % по сравнению с ECOG 1 (HR = 1,85; 95 %-ный ДИ: 1,15–2,98; p = 0,012). III стадия заболевания также являлась неблагоприятным прогностическим фактором: риск события был на 58 % выше по сравнению со стадией IIb (HR = 1,58; 95 %-ный ДИ: 1,02–2,45; p = 0,039). Возраст пациента статистически значимого влияния на риск события не оказывал (HR = 1,01; 95 %-ный ДИ: 0,98–1,04; p = 0,520). При анализе режима фракционирования установлено, что по сравнению с группой ДД проведение СТЛТ ассоциировалось с более высоким риском неблагоприятного события (HR = 1,72; 95 %-ный ДИ: 1,05–2,82; p = 0,031), тогда как в группе СФ риск был более чем в два раза выше (HR = 2,18; 95 %-ный ДИ: 1,35–3,52; p = 0,001). Даже после учета возраста, функционального статуса и стадии заболевания режим ЛТ сохранял статистически значимую связь с общей выживаемостью.

Заключение

1. Конформная ЛТ в комбинированном лечении больных МРРПЖ является эффективным и безопасным методом.
2. Применение ДД обеспечивает наименьшую частоту нежелательных явлений по сравнению с другими режимами: частота ранних негематологических реакций при ДД была значимо ниже, чем при СФ (30,0 против 83,9 %; p < 0,001) и СТЛТ (30,0 против 46,7 %; p = 0,003). Различий по ранним гематологическим реакциям и поздним осложнениям между группами не выявлено.
3. ДД ассоциировано с достоверно лучшими отдаленными результатами: однолетняя ОВ составила 76,7 против 63,3 % (СТЛТ) и 51,6 % (СФ) (p = 0,039); двухлетняя ОВ — 33,3 против 20,0 и 6,5 % соответственно (p = 0,012). Меди-

ана ОВ в группе ДД достигла 18,5 мес. против 15,0 (СТЛТ) и 12,0 (СФ) (p = 0,028).

4. Проведенный многофакторный анализ показал, что соматический статус ECOG 2 (p = 0,012) и стадия III (p = 0,039) являются независимыми негативными прогностическими факторами. При проведении ЛТ в режимах фракционирования СТЛТ и СФ выше риск неблагоприятных событий по сравнению с режимом ДД.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was conducted without external funding.

Информированное согласие
Пациенты подписывали информированное согласие на исследование.
Informed consent
Patients signed informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Бутримова А.С. — написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, подбор и анализ литературных источников;
Виноградова Ю.Н. — общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
Корытова Л.И. — общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Мешечкин А.В. — сбор материала исследования, обзор литературы;
Корытов О.В. — обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование;
Ильин Н.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование, разработка концепции и дизайна научной работы.
Все авторы одобрили окончательную версию статьи перед публикацией, согласились взять на себя ответственность за все аспекты работы, что подразумевает надлежащую проверку и решение вопросов, связанных с точностью или целостностью любой части работы.
Author contributions
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Butrimova A.S. — manuscript writing, processing of research results, statistical data analysis, selection and analysis of literature sources;
Vinogradova Yu.N. — project supervision, development of the research concept, manuscript writing, manuscript editing with critical intellectual input;
Korytova L.I. — project supervision, analysis of the scientific work, critical revision with critical intellectual input;
Meshechkin A.V. — collection of research material, literature review;
Korytov O.V. — literature review, statistical data analysis, editing;
Ilyin N.V. — critical revision with critical intellectual input, scientific editing, development of the research concept and design.
All authors approved the final version of the manuscript before publication and agreed to take 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

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf. [The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow. 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].
2. Shi C., De B., Tran Cao HS., et al. Escalated-dose radiotherapy for unresected locally advanced pancreatic cancer: Patterns of care and survival in the United States. *Cancer Med*. 2024; 13(12): e7434.-DOI: 10.1002/cam4.7434.
3. Price. A.T., Schiff. J.P., Silberstein. A., et al. Feasibility of simulation free abdominal stereotactic adaptive radiotherapy using an expedited pre-plan workflow. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2024; 31: 100611.-DOI: 10.1016/j.phro.2024.100611.
4. Ильин М.А., Троценко С.Д., Подольская М.В. Радиотерапия больных раком поджелудочной железы. Прошлое и настоящее: обзор. *Лучевая диагностика и терапия*. 2025; 16(2): 20-28.-DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28. [Ilin M.A., Trotsenko S.D., Podolskaya M.V. Radiotherapy of pancreatic cancer patients. Past and present: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2025; 16(2): 20-28.-DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28 (In Rus)].
5. Шарабура Т.М., Бочкарева Т.Н. Роль лучевых методов лечения рака поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2025; 26(1): 58-69.-DOI: 10.31917/2601058. [Sharabura T.M., Bochkareva T.N. The role of radiation methods in the treatment of pancreatic cancer. *Practical Oncology*. 2025; 26(1): 58-69.-DOI: 10.31917/2601058 (In Rus)].
6. Guo X., Zhou Y., Ji Y., et al. TisCRT-LAPC: A phase II study of tislelizumab combined with nab-paclitaxel and gemcitabine (AG) followed by consolidative radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *J Clin Oncol*. 2024; 42: e16350-e16350.-DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e16350.
7. Montesi G., Miszczyk M., Niespolo R.M., et al. Conventionally fractionated radiotherapy (CFRT) versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Cancers (Basel)*. 2026; 18(6): 971.-DOI: 10.3390/cancers18060971.
8. Arcelli A., Buwenge M., Macchia G., et al. Stereotactic body radiotherapy vs conventionally fractionated chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: A multicenter case-control study (PAULA-1). *Cancer Medicine.* 2020; 9(21): 7879-7887.-DOI: 10.1002/cam4.3330.
9. Назаренко А.В., Знаткова Я.Р., Сагайдак И.В., et al. Оценка эффективности стереотаксической лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с местно рас-

пространенным и рецидивным нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Медицинский альманах*. 2018; 6(57).-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-stereotaksicheskoy-luchevoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-mestnorasprostranennym-i-retsidivnym. [Nazarenko A.V., Znatkova Ya.R., Sagaidak I.V., et al. Assessment of the effectiveness of stereotactic radiation therapy in the complex treatment of patients with locally advanced and recurrent unresectable pancreatic cancer. *Medical Almanac*. 2018; 6(57).-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-stereotaksicheskoy-luchevoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-mestnorasprostranennym-i-retsidivnym. (In Rus)].

10. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.-L., 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): 1844-53.-DOI: 10.1001/jama.2016.4324.
11. Hurt C.N., Falk S., Crosby T., et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116(10): 1264-1270.-DOI: 10.1038/bjc.2017.95.
12. Burmeister, J. W., et al. Academic program recommendations for graduate degrees in medical physics: AAPM Report No. 365 (Revision of Report No. 197). *J Appl Clin Med Phys*. 2022; 23(10): e13792.-DOI: 10.1002/acm2.13792.

Поступила в редакцию / Received / 31.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 07.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анастасия Сергеевна Бутримова / Anastasiya S. Butrimova / ORCID ID: 0009-0000-0717-7608; eLibrary SPIN: 7489-4354.

Юлия Николаевна Виноградова / Julia N. Vinogradova / ORCID ID: 0000-0002-0938-5213; eLibrary SPIN: 8876-8936.

Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: 0000-0003-0182-4856; eLibrary SPIN: 5360-1252.

Алексей Владимирович Мешечкин /Aleksey V. Meshechkin / ORCID ID: 0000-0002-7866-9607;

Олег Витальевич Корытов / Oleg V. Korytov / ORCID ID: 0000-0002-7472-9676;

Николай Васильевич Ильин / Nikolay V. Ilyin / ORCID ID: 0000-0002-8422-0689; eLibrary SPIN: 2242-2112.