

© А.В. Козлов¹, П.Г. Таразов¹, Ю.Н. Виноградова¹, Д.С. Колесников¹,
 А.Е. Демко², Л.И. Корытова¹, А.А. Стаценко¹, А.С. Бутримова¹, Д.А. Гранов¹

Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: регионарная химиотерапия в комбинации с облучением или операция?

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexey V. Kozlov¹, Pavel G. Tarazov¹, Julia N. Vinogradova¹,
 Denis S. Kolesnikov¹, Andrey E. Demko², Luiza I. Korytova¹, Andrew A. Stacenko¹,
 Anastasiya S. Butrimova¹, Dmitrii A. Granov¹

Resectable Pancreatic Head Cancer in High Surgical Risk Patients: Regional Chemotherapy Combined with Radiation versus Surgical Resection

¹Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В настоящее время роль регионарной химиотерапии (РХТ) и лучевой терапии (ЛТ) у больных раком поджелудочной железы окончательно не определена.

Цель. Изучить ближайшие и отдаленные результаты комбинации РХТ и ЛТ по сравнению с выполнением панкреатодуоденальной резекции (ПДР) у больных РПЖ, имеющих высокий хирургический риск осложнений и летальности.

Материалы и методы. Группу исследования составили 33 больных аденокарциномой головки поджелудочной железы со стадией T2-3N0-1M0 IB-IIb и III классом физического статуса по классификации ASA. На первом этапе была проведена РХТ в виде химиоэмболизации (ХЭ) головки поджелудочной железы с гемцитабином и липиодолом с последующей артериальной химиоинфузией (ХИ) гемцитабина и оксалиплатина (схема GEMOX). На втором этапе лечения выполнена ЛТ в режиме дневного дробления дозы (4 Гр в сут.) до суммарной очаговой дозы 50 Гр. В контрольную группу включены 36 больных с аналогичными стадиями заболевания и III классом ASA, которым выполнили ПДР в многопрофильной клинике.

Результаты. Госпитальной летальности после химиолучевой терапии не было. Послеоперационная летальность отмечена в группе контроля у пяти (13,9 %) больных. Осложнения III–IV степени по классификации Clavien — Dindo были отмечены только после операции (n = 15, 41,7 %) (p < 0,05). Медиана времени до прогрессирования после химиолучевого лечения составила 7,8 (ДИ: 6,9–8,4) мес., после операции — 10,7 (95 % ДИ: 7,9–15,5) мес. (p < 0,05). Медианы общей и однолетней выживаемости составляли 12,4 (95 % ДИ: 10,5–17,8) мес. и 50 % против 17,4 (95 % ДИ: 11,6–25,5) мес. и 64 % соответственно (p < 0,05). В то же время общая выживаемость, оцениваемая по умершим больным (n = 26 vs n = 28), в обеих группах не различалась: 14,1 (95 % ДИ: 11,5–16,6) мес. и 14,5 (95 % ДИ: 10,5–18,5) мес. (p < 0,05).

Introduction. The role of regional chemotherapy (RCT) combined with radiation therapy (RT) in pancreatic cancer patients remains incompletely defined.

Aim. To compare immediate and long-term outcomes of combined RCT and RT versus pancreaticoduodenectomy (PD) in patients with resectable pancreatic cancer who are at high surgical risk for complications and mortality.

Materials and Methods. The study group comprised 33 patients with pancreatic head adenocarcinoma (stage T2-3N0-1M0 IB-IIb) and ASA class III physical status. Treatment involved initial chemoembolization of the pancreatic head tumor using gemcitabine and Lipiodol, followed by celiac artery infusion of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX regimen). The second phase consisted of radiation therapy delivered in a daily fractionated dose (4 Gy/day) to a total focal dose of 50 Gy. The control group included 36 patients with matching disease stages and ASA class III status who underwent PD at a multidisciplinary clinic.

Results. No hospital mortality occurred following chemoradiotherapy. Postoperative mortality in the control group was 13.9 % (n = 5). Grade III–IV complications (Clavien — Dindo classification) were observed exclusively in the surgical group (n = 15, 41.7 %; p < 0.05). Median time to progression was 7.8 months (CI 6.9–8.4) after chemoradiotherapy versus 10.7 months (95 % CI: 7.9–15.5) after surgery (p < 0.05). Median overall survival and 1-year survival rates were 12.4 months (95 % CI: 10.5–17.8) and 50 % versus 17.4 months (95 % CI: 11.6–25.5) and 64 %, respectively (p < 0.05). However, overall survival based on deceased patients (n = 26 vs n = 28) showed no significant difference: 14.1 months (95 % CI: 11.5–16.6) versus 14.5 months (95 % CI: 10.5–18.5; p < 0.05).

Выводы. Несмотря на высокую летальность и большое число осложнений, хирургическая операция обеспечивает лучшие показатели выживаемости даже у ослабленных больных. Актуальной является задача выявления неблагоприятных факторов для выполнения ПДР: у таких пациентов безопасной и относительно эффективной альтернативой может быть комбинация РХТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; региональная химиотерапия; лучевая терапия

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Виноградова Ю.Н., Колесников Д.С., Демко А.Е., Корытова Л.И., Стаценко А.А., Бутримова А.С., Гранов Д.А. Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: региональная химиотерапия в комбинации с облучением или операция? *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2401

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

Введение

В настоящее время остается дискутабельной тактика лечения больных раком поджелудочной железы (РПЖ) с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, из-за которых невозможно выполнить панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) без предварительной подготовки [1]. В основном, это группа пациентов пожилого и старческого возраста, осложнения и летальность после ПДР у которых достигают 80 и 24 % соответственно [2, 3].

Аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) является относительно резистентной к специфическому лечению и в то же время анатомически окружена радиочувствительными органами. Поэтому показания к применению лучевой терапии (ЛТ) у больных РПЖ до сих пор окончательно не определены, хотя она является методом, позволяющим достичь локального контроля опухоли [4, 5].

В последнее время увеличивается число публикаций, посвященных применению регионарной химиотерапии (РХТ) у пациентов с разными стадиями РПЖ [6, 7]. Внутриаартериальная терапия вызывает лучший клинический ответ, более длительную ремиссию заболевания, меньшее число осложнений по сравнению с системной химиотерапией при распространенной аденокарциноме ПЖ [8]. Однако роль РХТ у больных резектабельным РПЖ находится в стадии изучения. Целью настоящего исследования являлось изучение ближайших и отдаленных результатов комбинации РХТ и ЛТ у ослабленных пациентов с резектабельным РПЖ.

Материалы и методы

За период с 2016 по 2024 гг. в контролируемое открытое двухцентровое нерандомизированное ретропроепективное исследование вклю-

Conclusion. Despite elevated mortality and complication rates, pancreaticoduodenectomy demonstrates superior survival outcomes even in medically compromised patients. Identifying contraindications for PD remains crucial; for such high-risk patients, combined regional chemotherapy and radiation therapy with daily fractionation represents a safe and moderately effective alternative.

Keywords: pancreatic cancer; regional chemotherapy; radiation therapy

For Citation: Alexey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Julia N. Vinogradova, Denis S. Kolesnikov, Andrey E. Demko, Luliza I. Korytova, Andrew A. Stacenko, Anastasiya S. Butrimova, Dmitrii A. Granov. Resectable pancreatic head cancer in high surgical risk patients: Regional chemotherapy combined with radiation versus surgical resection. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2401

чены данные 69 пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой головки ПЖ и III классом (пациент с тяжелым системным заболеванием) физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). В ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» у 33 больных (группа исследования) выполнили паллиативную химиолучевую терапию, а в ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» у 36 (контрольная группа) — радикальную ПДР.

Критерии включения: резектабельная аденокарцинома головки ПЖ: стадия заболевания — T2-4N0-1M0 IB-IV; отсутствие отдаленных метастазов; состояние тяжести пациента по шкале ECOG 1-2. При планировании химиолучевой терапии допускались пациенты с купированной механической желтухой в анамнезе. Всем больным было проведено два или более цикла химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином (схема GEMOX). Выполнение конформной ЛТ в запланированном объеме осуществлялось до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Критерии исключения: физический статус по классификации ASA IV класса; инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию вне зависимости от размера (стадия T4); наличие метастазов в четырех или более регионарных лимфатических узлах (N2); показатели крови: гемоглобин — < 90 г/л, тромбоциты — < 100 × 10⁹/л, лейкоциты — > 18 × 10⁹/л, фибриноген — > 10 г/л; язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; непрослеженные случаи.

В группе исследования первым этапом комбинированного лечения выполняли РХТ, включающую химиоэмболизацию (ХЭ) головки ПЖ и артериальную химиоинфузию (ХИ) по описанной ранее методике [9]. В гастродуоденальную артерию вводили суспензию 300–600 мг/м² гемцитабина в смеси дистиллированной воды, 60 % водорастворимого контрастного вещества (ультравист,

омнипак) и 2–4 мл сверхжидкого липиодола. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии. Затем катетер располагали в общей печеночной артерии и осуществляли химиоинфузию препаратом гемцитабин 1 000 мг/м² в течение 30 мин, затем — 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 шестичасовым интервалом между ними, разовая очаговая дозы (РОД) за один сеанс составляла 2 Гр (4 Гр в сут.) до физической суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Таблица 1. Характеристика групп больных в группах паллиативного и радикального лечения

Критерий	Группа исследования (n = 33), n (%)	Контрольная группа (n = 36), n (%)	p
Пол: мужчины женщины	18 (54,6) 15 (45,4)	16 (44,4) 20 (55,6)	0,4
Средний возраст, лет (<i>min-max</i>)	70,0 (50–83)	64,7 (44–83)	0,8
Состояние по шкале ECOG 1 2	22 (66,7) 11 (33,3)	26 (72,2) 10 (27,8)	0,6
Механическая желтуха в анамнезе	24 (72,7)	29 (80,6)	0,5
Средний размер опухоли, мм	37,3 ± 1,6	36,1 ± 2,5	0,7
T стадия T2 T3	12 (36,4) 21 (63,6)	14 (38,9) 22 (61,1)	0,8
N N0 N1	15 (45,5) 18 (54,5)	12 (33,3) 24 (66,7)	0,3
Стадия заболевания IB IIA IIIB	3 (9,1) 12 (36,4) 18 (54,5)	4 (11,1) 8 (22,2) 24 (66,7)	0,4
Степень дифференцировки опухоли G1 G2 G3	5 (15,2) 17 (51,5) 11 (33,3)	2 (5,5) 24 (66,7) 10 (27,8)	0,3
Онкомаркер СА 19-9, ед/мл < 1000 > 1000	14 (42,4) 19 (57,6)	19 (52,8) 17 (47,2)	0,4

Table 1. Patient characteristics in chemoradiotherapy and surgical treatment groups

Index	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Sex: male female	18 (54.6) 15 (45.4)	16 (44.4) 20 (55.6)	0.4
Mean age, years (<i>min-max</i>)	70.0 (50–83)	64.7 (44–83)	0.8
ECOG Performance Status 1 2	22 (66.7) 11 (33.3)	26 (72.2) 10 (27.8)	0.6
History of Obstructive Jaundice	24 (72.7)	29 (80.6)	0.5
Mean Tumor Size (mm)	37.3 ± 1.6	36.1 ± 2.5	0.7
T Stage T2 T3	12 (36.4) 21 (63.6)	14 (38.9) 22 (61.1)	0.8
N N0 N1	15 (45.5) 18 (54.5)	12 (33.3) 24 (66.7)	0.3
Disease Stage IB IIA IIIB	3 (9.1) 12 (36.4) 18 (54.5)	4 (11.1) 8 (22.2) 24 (66.7)	0.4
Tumor Differentiation G1 G2 G3	5 (15.2) 17 (51.5) 11 (33.3)	2 (5.5) 24 (66.7) 10 (27.8)	0.3
Tumor Marker CA 19-9 (U/mL) < 1000 > 1000	14 (42.4) 19 (57.6)	19 (52.8) 17 (47.2)	0.4

В контрольной группе выполняли радикальное удаление опухоли в объеме ПДР со стандартной лимфодиссекцией. Адьювантную химиотерапию не удалось провести из-за тяжести послеоперационного состояния больных.

Оценку эффективности лечения проводили с использованием данных показателя онкомаркера СА 19-9 до и после специфической терапии, а также стандартных методов лучевой диагностики по критериям RECIST 1.1.

Для создания первичной базы данных больных использовали программу Microsoft Excel 2019. Статистический анализ проводили, используя пакет программ Medcalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность

распределения количественных переменных определяли тестом Колмогорова — Смирнова. Для установления закономерностей применяли методы аналитической статистики: хи-квадрат для категориальных показателей (включая хи-квадрат Пирсона и тест Фишера), t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни для выявления различий между двумя группами. Для оценки показателей времени до прогрессирования и медианы выживаемости использовали построение таблиц дожития по Каплану — Майеру. Сравнение показателей между группами осуществляли посредством логранг-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Осложнения и состояние по шкале ECOG после специфического лечения

Осложнения	Группа исследования (n = 33), n (%)	Контрольная группа (n = 36), n (%)	p
По классификации Clavien — Dindo, степень	19 (57,6)	32 (88,9)	< 0,05
нет	14 (42,4)	4 (11,1)	
I–II	19 (57,6)	12 (33,3)	
III–IV	0 (0)	15 (41,7)	
V (госпитальная летальность)	0 (0)	5 (13,8)	
По критериям NCI CTCAE, v 5.0, степень	31 (93,9)	34 (94,4)	0,9
Гастроинтестинальные			0,1
1–2	11 (33,3)	22 (61,1)	
3–4	0 (0)	6 (16,7)	
5	0 (0)	4 (11,1)	
Гематологические			0,048
1–2	28 (84,8 %)	14 (38,9)	
3–4	0 (0)	3 (8,3)	
Кардиологические			> 0,05
1–4	0 (0)	0 (0)	
5	0 (0)	1 (2,8)	
Неврологические			> 0,05
1–2	0 (0)	0 (0)	
3–4	0 (0)	1 (2,8)	
Состояние по шкале ECOG через 3 мес. после ЛТ/операции			0,9
1	18 (54,6)	19 (52,8)	
2	15 (45,5)	17 (47,2)	

Table 2. Treatment-related complications and ECOG performance status

Complications	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Clavien — Dindo Classification	19 (57.6)	32 (88.9)	< 0.05
No complications	14 (42.4)	4 (11.1)	
Grade I–II	19 (57.6)	12 (33.3)	
Grade III–IV	0 (0)	15 (41.7)	
Grade V (hospital mortality)	0 (0)	5 (13.8)	
NCI CTCAE v5.0 Criteria Gastrointestinal	31 (93.9)	34 (94.4)	0.9
Grade 1–2	11 (33.3)	22 (61.1)	0.1
Grade 3–4	0 (0)	6 (16.7)	
Grade 5	0 (0)	4 (11.1)	
Hematologic			0.048
Grade 1–2	28 (84.8 %)	14 (38.9)	
Grade 3–4	0 (0)	3 (8.3)	
Cardiologic			> 0.05
Grade 1–4	0 (0)	0 (0)	
Grade 5	0 (0)	1 (2.8)	
Neurologic			> 0.05
Grade 1–2	0 (0)	0 (0)	
Grade 3–4	0 (0)	1 (2.8)	
ECOG Status at 3 Months			0.9
Grade 1	18 (54.6)	19 (52.8)	
Grade 2	15 (45.5)	17 (47.2)	

Результаты

В исследовательскую работу включено 69 пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG 1-2 и III классом физического статуса по классификации ASA, стратифицированных по полу, возрасту, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания (табл. 1). По всем параметрам не было статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Группа исследования состояла из 33 больных (18 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 50 до 83 (медиана — 70,0) лет, которым провели паллиативную химиолучевую терапию.

В контрольной группе выполняли радикальную операцию у 36 больных (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 44 до 83 (медиана — 64,7) лет без адъювантной химиотерапии из-за тяжести послеоперационного состояния.

Госпитальной летальности после химиолучевой терапии не было. Послеоперационная летальность отмечена в группе контроля у пяти (13,9 %) больных и была связана с образованием панкреатических фистул С-стадии (по классификации С. Bassi с соавт., 2005) у четырех (11,1 %) и развитием острого инфаркта миокарда у одного (2,8 %) больного (осложнения 5-й степени по критериям NCI CTCAE, v 5.0).

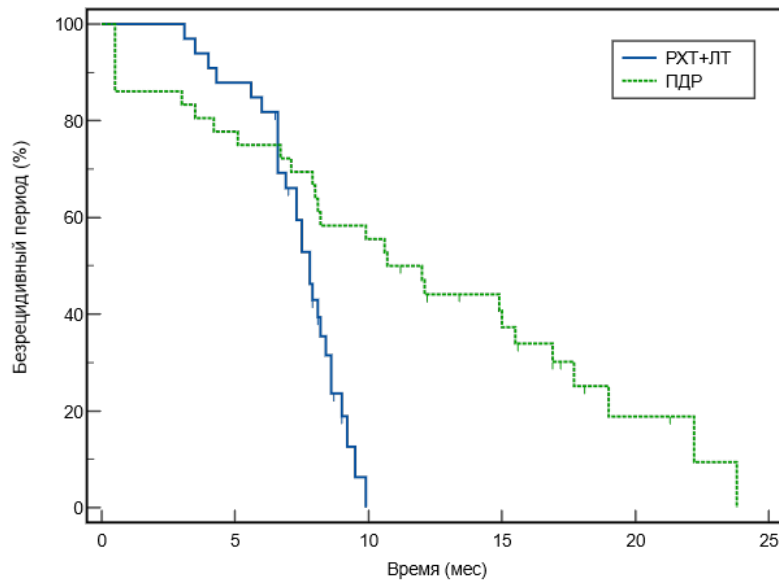


Рис. 1. Безрецидивный период по Каплану — Мейеру: синяя линия — РХТ + ЛТ (группа исследования), зеленая линия — ПДР (контрольная группа)

Fig. 1. Disease-free survival Kaplan — Meyer: blue line — chemoradiotherapy (group of investigation), green line — pancreatic resection (control group)

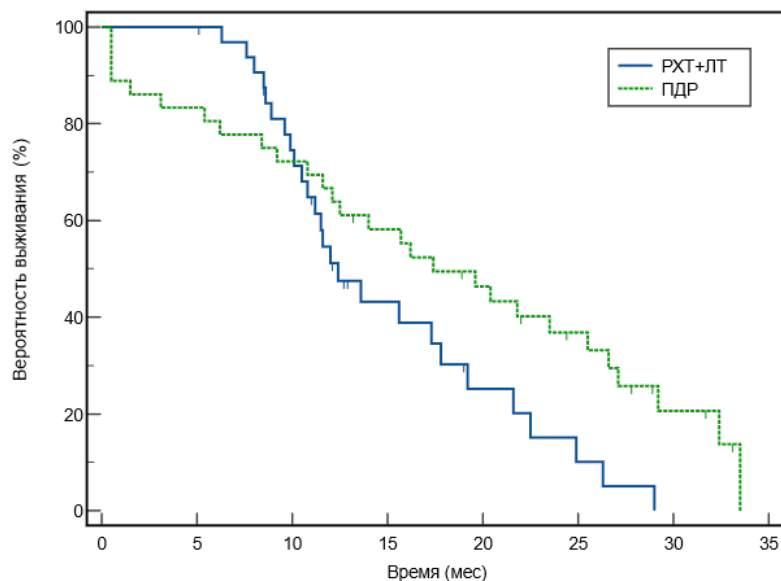


Рис. 2. Общая выживаемость по Каплану — Мейеру: синяя линия — РХТ+ЛТ (группа исследования), зеленая линия — ПДР (контрольная группа)

Fig. 2. Overall Kaplan-Meier survival: blue line — chemoradiotherapy (group of investigation), green line — pancreatic resection (control group)

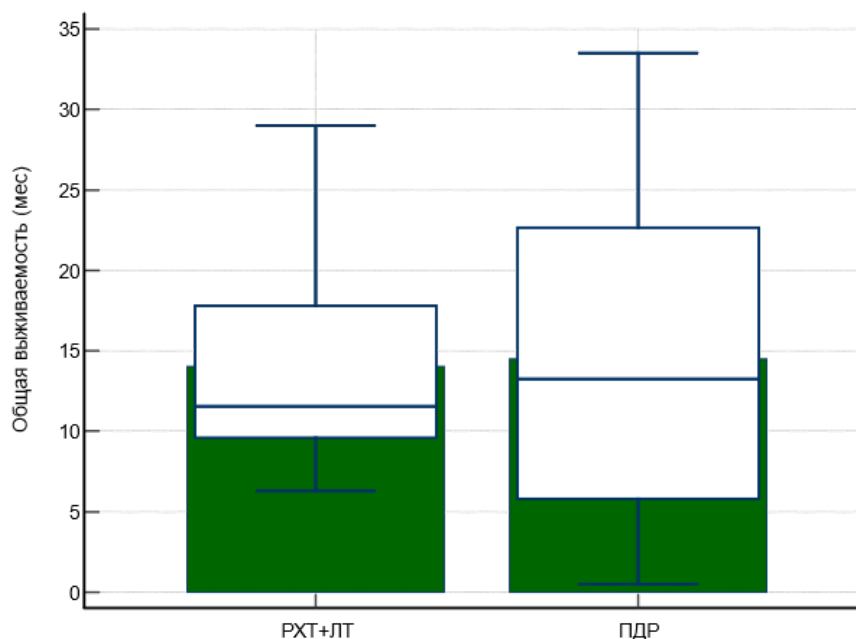


Рис. 3. Диаграмма сравнения общей выживаемости — PXT + ЛТ (группа исследования), ПДР (контрольная группа)
Fig. 3. Overall survival comparison chart — chemoradiotherapy (group of investigation), pancreatic resection (control group)

Осложнения по классификации Clavien — Dindo после химиолучевого лечения развивались реже (57,6 против 88,9 %), а III–IV степени были отмечены только у больных после операции ($n = 15$, 41,7 %) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Нежелательные явления по критериям NCI CTCAE, v 5.0, были одинаковыми в обеих группах (93,9 против 94,4 %) ($p > 0,05$). Гематологическая токсичность 1–2-й степени не требовала лечения; желудочно-кишечная купирована с помощью медикаментозной терапии. Осложнения 3–4-й степени развились только после резекции ПЖ у 10 пациентов ($p < 0,05$): панкреатические фистулы В- и С-стадии — у шести, желудочно-кишечное кровотечение — у трех, острое нарушение мозгового кровообращения — у одного. Эти жизнеугрожающие состояния потребовали выполнения повторного хирургического вмешательства и проведение интенсивной терапии в отделении реанимации.

Через три месяца после начала лечения общее состояние ухудшилось у большинства больных: число случаев с ECOG 2 увеличилось в группе химиолучевой терапии с 33,3 до 45,5 %, в группе ПДР — с 27,8 до 47,2 %.

База данных пациентов закрыта для анализа в мае 2025 г. Живы семь пациентов (21,2 %) группы химиолучевой терапии в сроки 5,1–19,0 (медиана — 12,1) мес. В группе хирургического лечения живы восемь больных (22,2 %) больных в сроки 12,1–25,5 (медиана — 20,8) мес.

Медиана времени до прогрессирования после химиолучевого лечения составила 7,8 (ДИ 6,9–8,4) мес., после операции — 10,7 (95 %

ДИ: 7,9–15,5) мес. ($p = 0,001$) (рис. 1). Диссеминация опухолевого процесса чаще возникала в группе химиолучевого лечения по сравнению с операцией (72,7 против 36,1 %); соответственно, локорегионарное прогрессирование происходило раньше у больных с резекцией ПЖ (41,7 против 12,1 %) (табл. 3).

Анализ выживаемости по Каплану — Майеру показал лучшие результаты лечения ослабленных больных после радикального удаления опухоли: медиана общей и однолетней выживаемости были 12,4 (95 % ДИ: 10,5–17,8) мес. и 50 % против 17,4 (95 % ДИ: 11,6–25,5) мес. и 64 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

В то же время общая выживаемость, оцениваемая по умершим больным ($n = 26$ против $n = 28$), в обеих группах не различалась: 14,1 (95 % ДИ: 11,5–16,6) мес. и 14,5 (95 % ДИ: 10,5–18,5) мес. ($p = 0,017$) (рис. 3).

Обсуждение

Из-за агрессивной биологии опухоли и бессимптомного развития заболевания медиана выживаемости для всех стадий РПЖ составляет всего 4 мес. Лучшие результаты лечения получены при комбинации радикальной операции и адъювантной системной химиотерапии. Однако даже у этой группы больных пятилетняя выживаемость по-прежнему составляет всего 17 % из-за высокого числа местных и отдаленных рецидивов заболевания, которые возникают через 12 мес. у 48 %, а через пять лет — у 86 % [10, 11].

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения в группах паллиативного и радикального лечения

Критерий	Группа исследования (n = 33)	Контрольная группа (n = 36)	p
Медиана времени до прогрессирования, мес. [95 % доверительный интервал]	7,8 [6,9–8,4]	10,7 [7,9–15,5]	0,001
Прогрессирование, абс. (%):			
Локорегионарное	4 (12,1)	15 (41,7)	0,006
отдаленное метастазирование	24 (72,7)	13 (36,1)	
отсутствует / нет информации	5 (15,2)	8 (22,2)	
Однолетняя выживаемость, %	50	64	< 0,05
Медиана общей выживаемости, мес. [95 % доверительный интервал]	12,4 [10,5–17,8]	17,4 [11,6–25,5]	0,044
Общая выживаемость, мес. [95 % доверительный интервал]	14,1 [11,5–16,6]	14,5 [10,5–18,5]	0,017

Table 3. Survival outcomes in chemoradiotherapy and surgical treatment groups

Survival Measure	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Median Time to Progression, months [95 % CI]	7.8 [6.9–8.4]	10.7 [7.9–15.5]	0.001
Progression Pattern, n (%):			
Locoregional	4 (12.1)	15 (41.7)	0.006
Distant Metastases	24 (72.7)	13 (36.1)	
No Progression / Unknown	5 (15.2)	8 (22.2)	
1-Year Survival Rate, %	50	64	< 0.05
Median Overall Survival, months [95 % CI]	12.4 [10.5–17.8]	17.4 [11.6–25.5]	0.044
Overall Survival, months [95 % CI]	14.1 [11.5–16.6]	14.5 [10.5–18.5]	0.017

В настоящее время остается дискуссионной тактика лечения больных погранично-резектабельным РПЖ, при котором распространение опухоли имеется не более чем на половину окружности верхней брыжечной артерии, а вовлечение футляра общей печеночной артерии должно быть на небольшом протяжении. В новой классификации ABC (Anatomical, Biological, Conditional factors at diagnosis) M. Katz с соавт. [1] выделили сосудистую инвазию в группу «А». В дополнение к этому авторы добавили еще две подгруппы пациентов, которые могут считаться «погранично-операбельными»: «В» с косвенными признаками метастазирования (например, чрезмерная потеря веса или повышение уровня онкомаркера СА19–9 $\geq$ 500 ед/мл), и «С», включающую больных с низким статусом работоспособности и/или сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, из-за чего невозможно выполнить ПДР без предварительной подготовки. Большинство из последней подгруппы составляют пациенты пожилого и старческого возраста, осложнения и летальность у которых после ПДР достигают 80 и 24 % соответственно [3, 12]. По данным В.И. Егорова с соавт. [2], у больных старше 75 лет, из которых III класс ASA имел ме-

сто в 40 % случаях, осложнения после ПДР развились у 63 %, из них III–IV степени по Clavien —Dindo — у 34,2 %. Жизнеугрожающие панкреатические фистулы В- и С-стадии были у 12,3 и 9,6 % соответственно, а послеоперационная летальность составила 12,3 %. Эти данные совпадают с нашими: все прооперированные больные относились к III классу ASA, при этом осложнения после ПДР развились в 88,9 %, из которых III–IV степени отмечены у 41,7 %. Послеоперационная летальность составила 13,8 % и была связана с образованием панкреатических фистул стадии С у 11 %, а в одном случае (3 %) — с развитием острого инфаркта миокарда.

В последнее время увеличивается число публикаций, посвященных применению РХТ у пациентов с разными стадиями РПЖ [6, 7]. Так, по данным метаанализа 11 исследований и 627 больных распространенной аденокарциномой ПЖ, Y. Сао с соавт. [8] доказали, что внутриартериальная химиотерапия сопровождается более длительной ремиссией заболевания, лучшим клиническим ответом и меньшим числом осложнений по сравнению с системной. Однако роль РХТ у больных резектабельным РПЖ еще не определена.

Наилучшие результаты получены при использовании схемы химиотерапии FOLFIRINOX, однако из-за высокой токсичности она рекомендована пациентам с состоянием по шкале ECOG 0-1 [11, 13]. В нашем исследовании мы применили схему GEMOX, которая сопровождается меньшим числом нежелательных явлений и рекомендована к применению у больных с ECOG 0-2 [13, 14]. После выполнения ХЭ головки ПЖ с гемцитабином и липиодолом и последующей артериальной ХИ гемцитабина и оксалиплатина осложнения выше 2 степени не отмечались.

Аденокарцинома ПЖ является относительно резистентной к специфическому лечению и в то же время анатомически окружена радиочувствительными органами. Результаты первых исследований облучения оказались неудовлетворительными. В настоящее время получены обнадеживающие данные применения новых методик ЛТ, которые, однако, не включены в протоколы лечения РПЖ из-за неоднозначных результатов, небольшого числа исследований и отличающихся параметров облучения больных с разными стадиями заболевания. На основании проведенных современных исследований [4, 5, 13] можно сделать вывод, что ЛТ в неоадьювантном режиме достоверно приводит к уменьшению размера аденокарциномы ПЖ, повышает число R0-резекций, увеличивает лечебный патоморфоз в опухоли и позволяет выявить больных с быстрой прогрессией, которым резекция не показана.

Таким образом, ЛТ является методом, позволяющим достичь локального контроля опухоли [5, 11, 13]. Мы использовали суточное разделение лучевой нагрузки для снижения числа осложнений и повышения эффекта ЛТ за счет воздействия на разные этапы клеточного цикла опухоли.

Наше исследование показало, что проведение РХТ по схеме GEMOX с последующей ЛТ в режиме дневного дробления дозы у больных с тяжелой сопутствующей патологией позволило избежать летальности и тяжелых осложнений, хотя нежелательные явления 1–2 степени были отмечены у подавляющего большинства (93,9 %). Химиолучевая терапия улучшила локальный контроль опухоли в четыре раза по сравнению с ПДР: местное прогрессирование было у 12,1 против 41,7 %.

Выполнение радикального удаления опухоли у пациентов с III классом по классификации ASA достоверно улучшило медиану времени до прогрессирования и выживаемости, по сравнению с паллиативной химиолучевой терапией: 15,8 и 8,9 мес. против 12,4 и 7,8 мес. Однако проведение травматичной операции у ослаблен-

ных больных привело к послеоперационной летальности у 13,8 % и осложнениям 3–4 степени у 41,7 %. Таким образом, показатель общей выживаемости, оцениваемый по умершим, в обеих группах не различался: 14,1 против 14,5 мес. ($p = 0,017$). Тяжелое состояние пациентов после операции не позволило провести адьювантную химиотерапию в течение первых 3 мес. после резекции, что также вряд ли улучшило результаты лечения.

Эти данные сопоставимы с другими авторами. Так, В.И. Егоров с соавт. получили медиану выживаемости в группе без адьювантной химиотерапии 18,6 мес. [2]. По данным N. Dekker с соавт., у больных с плохими прогностическими факторами перед выполнением ПДР (4 балла по классификации ABC) и без последующего противоопухолевого лечения медиана выживаемости составила лишь 4,9 мес., а пятилетняя выживаемость — 4,8 % [15].

Наше исследование подтверждает данные литературы о том, что наиболее эффективным противоопухолевым лечением даже у ослабленных пациентов является радикальное удаление РПЖ. Крайне сложной задачей для мультидисциплинарного консилиума по-прежнему остается выявление из погранично-операбельных больных тех, которые не смогут перенести хирургическое вмешательство. Альтернативным лечением у таких пациентов может быть комбинация РХТ с ЛТ, сопровождающаяся меньшим числом тяжелых осложнений и отсутствием летальности. Представляется перспективным более активное применение новых методик облучения РПЖ и новых схем химиотерапии, возможно, с индивидуальным подбором дозировок препаратов при локорегионарном введении.

Заключение

Несмотря на высокую летальность и большое число осложнений, хирургическая операция обеспечивает лучшие показатели выживаемости даже у ослабленных больных. Актуальной является задача выявления неблагоприятных факторов для выполнения ПДР: у таких пациентов безопасной и относительно эффективной альтернативой может быть комбинация РХТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

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 № 18/2015 от 23.12.2015. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All study procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Protocol No. 18/2015, dated 23 December 2015). Written informed consent was obtained from all patients prior to any diagnostic or therapeutic interventions, data collection, or research procedures.

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., Виноградова Ю.Н., Демко А.Е., Корытова Л.И. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;

Колесников Д.С., Бутримова А.С., Стаценко А.А. — лечение пациентов, набор клинических данных.

Author contribution

Kozlov A.V.: literature analysis, clinical data collection, manuscript writing, and statistical analysis;

Tarazov P.G.: study design, manuscript writing, and critical review;

Granov D.A., Vinogradova Ju.N., Demko A.E., Korytova L.I.: study design and critical review;

Kolesnikov D.S., Butrimova A.S., Stacenko A.A.: patient management and clinical data collection.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Katz M.H., Pisters P.W., Evans D.B., et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(5): 833-46; discussion 846-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020>.
2. Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., et al. Панкреатодуоденальная резекция у лиц старческого возраста: ближайшие и отдаленные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 360-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198>. [Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Y.I., et al. Pancreatoduodenectomy in elderly people: immediate and long-term outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 360-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198> (In Rus)].
3. Vigneron E., Leclerc J., Chanty H., et al. Is pancreatic head surgery safe in the elderly? *HPB (Oxford)*. 2023; 25(4): 425-430.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.12.007>.
4. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., et al. LAP07 Trial Group. 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: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>.
5. Bouchart C., Navez J., Closset J., et al. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: toward a new standard? *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920936093.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835920936093>.
6. Каприн Д.А. Внутриаерияльная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). *Трансляц. мед*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25>. [Kaprin D.A. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). *Translational Medicine*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25>. (In Rus)].
7. Li C., Guo W., Chen S., et al. Comparison of regional arterial chemotherapy and systemic intravenous chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pancreatology*. 2022; 5(2): 49-57.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JP9.0000000000000092>.
8. Cao Y., Yu D., Wu Y., Zhu W. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024; 14: 1197424.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1197424>.
9. Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., et al. 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: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973>. [Kozlov A.V., Tarazov P.G., Korytova L.I., et al. 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.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973> (In Rus)].
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 239 (In Rus)].
11. Stoop T.F., Javed A.A., Oba A., et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2025; 405(10485): 1182-1202.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00261-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00261-2).
12. Ахметзянов Ф.Ш., Котельников А.Г., Тер-Ованесов М.Д., et al. Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(2): 82–91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91>. [Akhmetzyanov F.Sh., Kotelnikov A.G., Ter-Ovanesov M.D., et al. Challenges during pancreatoduodenectomy and ways to overcome them. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(2): 82–91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91>. (In Rus)].
13. Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3s2): 404-415. [Kudashkin N.E., Gladkov O.A., Zagajnov

- V.E., et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. *RUSSCO practical recommendations, part 1.1. Malignant Tumors*. 2024; 14(3s2): 404-415 (In Rus)].
14. Huang C., Cheng C.S., Shen Y., et al. Digital subtraction angiography-guided pancreatic arterial infusion of GEMOX chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II, open-label, randomized controlled trial comparing with intravenous chemotherapy. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 941.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12695-8>.
15. Dekker E.N., van Dam J.L., Janssen Q.P., et al. Trans-Atlantic Pancreatic Surgery (TAPS) Consortium. Improved clinical staging system for localized pancreatic cancer using the ABC factors: A TAPS consortium study. *J Clin Oncol*. 2024; 42(12): 1357-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01311>.
- Поступила в редакцию / Received / 12.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 10.07.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Владимирович Козлов / Alexey 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.

Юлия Николаевна Виноградова / Julia N. Vinogradova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>; SPIN-code: 8876-8936.

Денис Сергеевич Колесников / Denis S. Kolesnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0825-7692>.

Андрей Евгеньевич Демко / Andrey E. Demko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5606-288X>; SPIN-code: 3399-8762.

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

Андрей Анатольевич Стаценко / Andrew A. Stacenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2664-4918>; SPIN-code: 5258-5456.

Анастасия Сергеевна Бутримова / Anastasiya S. Butrimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0717-7608>; SPIN-code: 7489-4354.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrii A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; SPIN-code: 5256-2 744.

