

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Бутримова А.С., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. Оценка эффективности режимов фракционирования при химиолучевом лечении неоперабельных больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(3): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-21-29

For citation: Vinogradova Yu.N., Korytova L.I., Butrimova A.S., Korytov O.V., Meshechkin A.V., Ilyin N.V. Assessment of the efficacy of fractionation regimes in chemoradiotherapy for inoperable locally advanced pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(3): 21–29. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-3-21-29

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. ак. А.М. Гранова Минздрава России
Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Аннотация

Цель исследования – повышение эффективности лучевого компонента химиолучевого лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным раком поджелудочной железы (МРРПЖ) IIb–III стадии путем оптимизации режимов фракционирования. **Материал и методы.** В одноцентровом сравнительном исследовании с ретроспективным анализом проспективно сформированных клинических данных проанализированы результаты обследования и лечения 60 пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии в сопоставимых группах: все пациенты получили химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) в режиме дневного дробления дозы (группа А) или со стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) (группа В). **Результаты.** Получены данные о высокой эффективности применения химиолучевой терапии в режиме дневного дробления дозы в сравнении с химиолучевой терапией в режиме стереотаксической ЛТ. Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени и наблюдались в обеих группах. Наиболее часто регистрировали повышение уровня трансаминаз: у 36,7 % пациентов в группе А и у 46,7 % – в группе В ($p=0,59$). Тошноту/рвоту наблюдали у 23,3 и 40,0 % соответственно ($p=0,18$). Анализ непосредственных результатов показал, что общая частота объективного ответа была значимо выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). В то же время в группе В значимо чаще отмечали прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Одногодичная общая выживаемость (ОВ) больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы составила 73 %, в группе стереотаксической ЛТ – 48 % ($p<0,05$). Двухгодичная общая выживаемость больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы в сравнении с СТЛТ – 39 vs 15 % ($p<0,05$). **Заключение.** Продemonстрировано, что применение комбинированной терапии у тщательно отобранной группы пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии позволяет увеличить показатели средней продолжительности жизни, общей выживаемости, частоту объективного ответа. Совершенствование техники лучевого лечения способствует снижению частоты ранних общих лучевых реакций. Методика дневного дробления дозы является более эффективной и может рассматриваться как предпочтительный режим ЛТ при лечении неоперабельного МРРПЖ.

Ключевые слова: местнораспространенный рак поджелудочной железы, химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия, режим фракционирования.

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF FRACTIONATION REGIMES IN CHEMORADIOOTHERAPY FOR INOPERABLE LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

Yu.N. Vinogradova, L.I. Korytova, A.S. Butrimova, O.V. Korytov, A.V. Meshechkin, N.V. Ilyin

Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies
named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia
70, Leningradskaya St., Pesochny village, Saint Petersburg, 197758, Russia

Abstract

The purpose of the study was to improve radiotherapy efficacy by optimizing fractionation regimens in patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer. **Material and Methods.** Treatment outcomes of 60 patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer were analyzed in a single-center comparative study with a retrospective analysis of prospectively collected clinical data. All patients received chemoradiotherapy, including 3 or more cycles of polychemotherapy (PCT) with FOLFIRINOX or GEMCAP regimen in combination with daily split-dose radiation therapy (RT) (group A) or stereotactic radiotherapy (STRT) (group B). **Results.** The efficacy of daily split-dose RT was found to be higher than that of stereotactic RT. Early radiation reactions corresponded to grade I–II and were observed in both groups. Increased levels of transaminases were the most common: in 36.7 % of patients in group A and in 46.7 % in group B ($p=0.59$). Nausea/vomiting was observed in 23.3 % and 40.0 %, respectively ($p=0.18$). An analysis of the immediate results showed that the overall rate of objective response was significantly higher in group A compared with group B (93.3 vs 70.0 %; $p=0.03$). However, disease progression was observed more frequently in group B than in group A patients (30.0 vs 6.7 %; $p=0.042$). The daily split-course regimen demonstrated significantly higher one-year (73 vs 48 %) and two-year (39 vs 15 %) overall survival rates than stereotactic RT ($p<0.05$). **Conclusion.** Our study demonstrated the use of combination therapy in a carefully selected group of patients with inoperable stage IIb–III locally advanced pancreatic cancer. This type of therapy allows for increased life expectancy, overall survival, and objective response rates. Moreover, continuous improvements in radiation therapy techniques help reduce the incidence of early systemic radiation reactions. Thus, the daily split-dose dose RT is more effective and can be considered the preferred RT regimen for the treatment of inoperable patients with locally advanced pancreatic cancer.

Key words: locally advanced pancreatic cancer, chemotherapy, stereotactic radiotherapy, fractionation mode.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одним из наиболее прогностически неблагоприятных злокачественных новообразований. У значительной части пациентов заболевание диагностируется на стадиях, исключающих хирургическое вмешательство. В Российской Федерации в 2024 г. выявлено 16 275 новых случаев заболевания, прирост по сравнению с 2023 г. составил 3,6 %, причем диагноз подтверждался морфологически в 81,8 % случаев [1]. Медиана выживаемости составляет приблизительно 4 мес с 5-летней выживаемостью 13 %. Низкая выживаемость связана с бессимптомным характером заболевания, что часто приводит к поздней клинической манифестации. Как следствие, чуть более половины пациентов с РПЖ имеют отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [2, 3].

Химиотерапия в сочетании с хирургической резекцией остается краеугольным камнем лечения. Тем не менее только небольшая группа пациентов являются кандидатами на операцию.

Многокомпонентная химиотерапия улучшает выживаемость в паллиативном лечении у пациентов с метастатическим заболеванием, как и неoadъювантная и индукционная терапия при погранично-резектабельном и местнораспространенном раке поджелудочной железы (МРРПЖ) [4]. При местнораспространенном, неоперабельном раке поджелудочной железы лучевая терапия (ЛТ) является одним из методов улучшения местного контроля заболевания, хотя опубликованные на данный момент исследования окончательно не решились вопрос ее эффективности или оптимальном протоколе для использования [5].

Учитывая, что РПЖ, по прогнозам, к 2030 г. станет второй ведущей причиной смерти от рака, необходимы новые подходы к лечению этого заболевания [6]. В течение многих лет химиотерапия являлась стандартным методом лечения МРРПЖ. У изначально неоперабельных пациентов применение режима FOLFIRINOX позволяет добиться перевода их в резектабельное состояние примерно в 20 % [5]. Неудовлетворительный ответ на хи-

Таблица 1/ Table 1

Группы пациентов с сопоставимыми исходными характеристиками

Patient groups with comparable baseline characteristics

Показатель/Parameter	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p-value
Возраст, лет/Age, years	66,4 ± 7,9	63,7 ± 6,9	>0,05
Пол (М/Ж)/Gender (M/F)	19/11	15/15	>0,05
Стадия заболевания IIb–III/ Disease stage IIb–III	T1–3N1M0 – 18; T1–3N2M0 – 8; T4NлюбаяM0/ T4NallM0 – 4	T1–3N1M0 – 18; T1–3N2M0 – 7; T4NлюбаяM0/ T4NallM0 – 5	>0,05
Локализация первичного очага/ Primary tumor localization	Головка – 22/Head – 22; Тело – 4/Body – 4; Хвост – 4/Tail – 4	Головка – 26/Head – 26; Тело – 4/Body – 4; Хвост – 0/Tail – 0	>0,05
Гистология/ Histology	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	–
Степень дифференцировки/ Tumor differentiation grade	G2 – 20 G3 – 10	G2 – 18 G3 – 12	>0,05
Размер первичного очага по короткой оси (см)/ Primary tumor size (short axis), cm	4,67 ± 0,90 (3–6)	4,50 ± 0,72 (2–5)	>0,05
Схемы химиотерапии/ Chemotherapy regimens	FOLFIRINOX – 18 GEMCAP – 12	FOLFIRINOX – 16 GEMCAP – 14	>0,05
Количество циклов ПХТ/Number of chemotherapy cycles	7 [5; 10]	6 [4; 8]	>0,05

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, если ожидаемые частоты были <5; сравнение количественных переменных с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента, а при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна–Уитни. Значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test when expected frequencies were <5; quantitative variables with normal distribution were compared using Student's t-test, and in the absence of normal distribution, the Mann–Whitney U-test was applied. No statistically significant differences between the groups ($p>0.05$); created by the authors.

миотерапию и иммунотерапию отчасти обусловлен плотной стромой и гетерогенным микроокружением опухоли (МОО). Возможности таргетного воздействия на строму опухоли могут повысить эффективность существующих или новых методов лечения. Современные стратегии, направленные на стромальный компартмент в МОО РПЖ, в первую очередь сосредоточены на деградации внеклеточного матрикса или ингибировании активности стромальных клеток, ангиогенеза или гипоксических реакций. Проводятся исследования по использованию стратегий иммунного таргетирования для улучшения клинических результатов [7].

Современные методики ЛТ, такие как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) или стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), позволяют снизить нагрузку на окружающие поджелудочную железу органы и структуры и лучше переносятся пациентами, чем стандартные схемы фракционированного облучения. Однако в опубликованной литературе данные о методиках, определения целевого объема и схемах фракционирования различаются даже для пациентов со схожими исходными данными. Поэтому возникла необходимость развития новых методик лечения РПЖ с обоснованным привлечением ЛТ [8].

Цель исследования – повышение эффективности лучевого компонента химиолучевого лечения

пациентов с МРРПЖ IIb–III стадии путем оптимизации режимов фракционирования.

Материал и методы

В одноцентровом сравнительном исследовании с ретроспективным анализом проспективно сформированных клинических данных проанализированы результаты обследования и лечения 60 пациентов с неоперабельным местнораспространенным раком поджелудочной железы IIb–III стадии в сопоставимых группах: группе А проводили химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла ПХТ по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании с ЛТ в режиме дневного дробления дозы; пациентам группы В осуществляли химиолучевое лечение, включавшее 3 и более цикла ПХТ по схеме FOLFIRINOX или GEMCAP в сочетании со стереотаксической ЛТ. Всем пациентам проводили ЛТ на линейном ускорителе Ахессе в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России с октября 2019 г. до февраля 2025 г. Группы пациентов (табл. 1) сопоставимы по исходным характеристикам, включая возраст, пол, стадию заболевания, локализацию первичного очага, степень дифференцировки опухоли, а также схемы и количество курсов химиотерапии ($p>0,05$). Количественные данные представлены в

Общие ранние лучевые реакции
Early radiation-induced adverse reactions

Нежелательные явления/Adverse event	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p
Нейтропения (I–II степени)/Neutropenia (grade I–II)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	0,43
Тромбоцитопения (I–II степени)/Thrombocytopenia (grade I–II)	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)	1,00
Анемия (I–II степени)/Anemia (grade I–II)	3 (10,0 %)	5 (16,7 %)	0,70
Повышение трансаминаз (I–II степени)/Elevated transaminases (grade I–II)	11 (36,7 %)	14 (46,7 %)	0,59
Тошнота, рвота (I–II степени)/Nausea/vomiting (grade I–II)	7 (23,3 %)	12 (40,0 %)	0,18
Диарея (I–II степени)/Diarrhea (grade I–II)	2 (6,7 %)	5 (16,7 %)	0,43

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; если ожидаемая частота в ячейках таблицы сопряженности была меньше 5, применяли точный критерий Фишера; значения p рассчитывались с использованием точного критерия Фишера для параметров с небольшим количеством подгрупп; таблица составлена авторами.

Notes: comparison of categorical variables was performed using Pearson's χ^2 test; when the expected frequency in contingency table cells was less than 5, Fisher's exact test was applied; p-values were calculated using Fisher's exact test for parameters with small subgroup counts; created by the authors.

виде среднего значения $\pm$ стандартного отклонения ($M \pm SD$), Me [Q1; Q3].

Пациентам в исследовательской группе А проводили химиолучевое лечение, ЛТ в режиме дневного дробления дозы в течение 13 рабочих дней. Пациентам группы В проводили химиолучевое лечение, со стереотаксической ЛТ в течение 5 рабочих дней. Всем пациентам проводили дистанционную ЛТ на линейном ускорителе Axxesse с энергией 6 МэВ в многопольном статическом режиме через поля сложной конфигурации с использованием индивидуальных фиксирующих устройств. В группе А проводили конформную ЛТ в режиме дневного дробления суточной дозы на 2 фракции по 2 Гр за фракцию с интервалом между фракциями 6 ч. Физическая СОД – 50 Гр, эквивалентная суммарная очаговая доза – 62 Гр. В группе В проводили стереотаксическую ЛТ, разовая очаговая доза составляла 7,5 Гр. Физическая СОД составляла 37,5 Гр, при $\alpha/\beta=10$, эквивалентная суммарная очаговая доза равна 78,8 Гр. Всем пациентам подведена доза, запланированная в соответствии с режимом облучения, перерывов, досрочного завершения курса ЛТ в связи с лучевыми реакциями не отмечено.

С целью оценки локального контроля использовали критерии RECIST 1.1 [9]. Токсичность и переносимость лечения определяли по критериям NCI CTCAE, v 5.0 [10]. В группах исследования сравнивали одно-двухгодичную общую выживаемость, локальный контроль, переносимость ЛТ в условиях различных режимов фракционирования. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows v.17. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте менее 5 – точный критерий Фишера. Проверку различий количественных показателей между независимыми группами осуществляли с использованием критерия Стьюдента при нормальном распределении данных и U-критерия

Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Общую выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера с оценкой различий между кривыми по log-rank test.

Результаты

Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени и наблюдались в обеих группах. Наиболее часто регистрировали повышение уровня трансаминаз: у 36,7 % пациентов в группе А и у 46,7 % – в группе В ($p=0,59$). Тошноту/рвоту наблюдали у 23,3 и 40,0 % соответственно ($p=0,18$). Прочие нежелательные явления (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея) встречались с низкой частотой в обеих группах и не демонстрировали статистически значимых различий (во всех случаях – $p>0,05$). Таким образом, значимых различий по частоте и выраженности ранних токсических эффектов между группами не выявлено (табл. 2).

Анализ непосредственных результатов показал, что общая частота объективного ответа была значимо выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). Частичный ответ наблюдался в группе А у 26,7 % пациентов, в группе В – у 30,0 %, без значимой разницы между группами ($p=1,000$). Стабилизация заболевания зафиксирована в группе А у 66,7 %, в группе В – у 40,0 % пациентов, значимых различий не было ($p=0,064$). При этом в группе В чаще отмечали прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Полученные данные указывают на преимущество схемы лечения в группе А, сопровождающееся более высокой частотой объективного ответа и меньшей частотой прогрессирования заболевания (табл. 3).

Проведенный анализ средней продолжительности жизни в целом продемонстрировал практически двукратное увеличение средней продолжительности жизни в группе ЛТ в режиме дневного дробления дозы, где этот показатель был равен 21,0 vs 12,0 мес в группе СТЛТ ($p=0,0484$). Средняя продолжительность жизни среди умерших

Таблица 3/Table 3

Непосредственные результаты лечения

Immediate treatment outcomes

Результаты лечения/Treatment outcomes	Группа А (n=30)/ Group A (n=30)	Группа В (n=30)/ Group B (n=30)	p
Общий ответ/Overall response	28 (93,3 %)	21 (70,0 %)	0,030
Полный ответ/Complete response	–	–	–
Частичный ответ/Partial response	8 (26,7 %)	9 (30,0 %)	1,000
Стабилизация/Stable disease	20 (66,7 %)	12 (40,0 %)	0,064
Прогрессирование/Disease progression	2 (6,7 %)	9 (30 %)	0,044

Примечания: сравнение категориальных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона; если ожидаемая частота в ячейках таблицы сопряженности была меньше 5, применялся точный критерий Фишера; значения p рассчитывались с использованием точного критерия Фишера для параметров с небольшим количеством подгрупп; таблица составлена авторами.

Notes: comparison of categorical variables was performed using Pearson's χ^2 test; when the expected frequency in contingency table cells was less than 5, Fisher's exact test was applied; p-values were calculated using Fisher's exact test for parameters with small subgroup counts; created by the authors.

также различалась в пользу группы А – 20,0 vs 13,5 мес соответственно ($p=0,013$). Медиана общей выживаемости в группе А составила 21 мес, в группе В – 12 мес ($p=0,018$) (рис. 1). Анализ результатов общей выживаемости показал, что односторонняя общая выживаемость больных при ЛТ в режиме дневного дробления дозы составила 73 %, в группе стереотаксической ЛТ – 48 % ($p<0,05$). Двухгодичная общая выживаемость при ЛТ с дневным дроблением дозы была выше в сравнении с СТЛТ – 39 vs 15 % соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

Вопросы применения ЛТ у пациентов с неоперабельным МРРПЖ широко обсуждаются в современной литературе, однако результаты этих исследований неоднозначны и демонстрируют различные уровни эффективности. Проведено проспективное исследование ЛТ в режиме IMRT в сравнении с 3D-конформной лучевой терапией у больных РПЖ с поражением артерий. IMRT – это форма лучевой терапии, позволяющая проводить точное облучение с минимальным повреждением окружающих тканей.

В исследовании [11] проанализировали результаты лечения пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы с артериальным прилеганием, получавших IMRT в качестве неoadъювантной терапии, и провели сравнение с пациентами, получавшими 3D-конформную лучевую терапию, чтобы уточнить преимущества IMRT в качестве неoadъювантной терапии. Тридцать пациентов, проходивших лечение в период с января 2012 г. по декабрь 2015 г., были разделены на две группы: 12 пациентов прошли традиционную 3D-конформную лучевую терапию перед резекцией; 18 пациентов прошли IMRT перед резекцией. Проанализировали безопасность, частоту резекции опухоли, гистологическую классификацию опухоли и общую выживаемость. Показатель R0 в группе IMRT составил 84 %, в группе 3D-конформной лучевой терапии – 83 %. Локальные терапевтические эффекты, оцененные по классификации Эванса, показали более высокий результат локального контроля в группе IMRT, чем в группе 3D-конформной лучевой терапии. Кумулятивная доза лечения в качестве адъювантной терапии была значительно меньше в группе

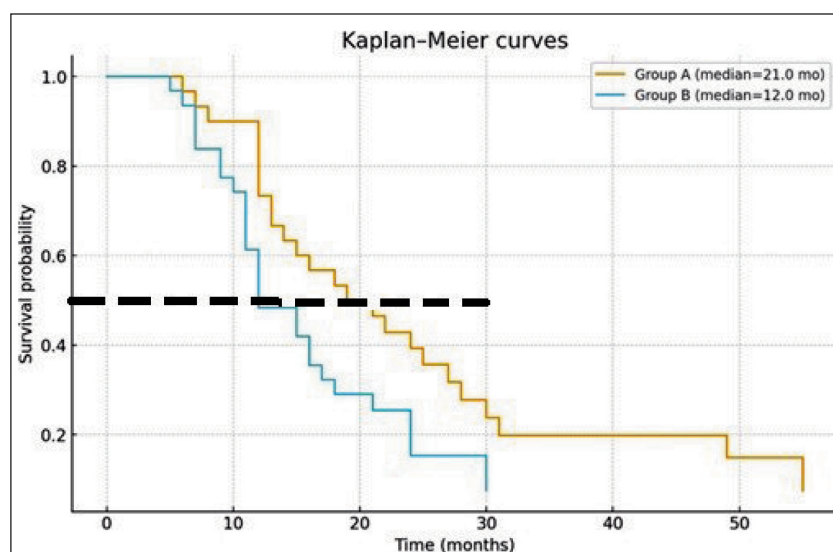


Рис. 1. Кривые общей выживаемости по Каплану–Мейеру.

Примечания: желтая линия – группа А (ЛТ в режиме дневного дробления дозы); голубая линия – группа В (стереотаксическая ЛТ); пунктирной линией обозначен уровень медианы общей выживаемости. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Kaplan–Meier overall survival curves. Notes: the yellow line corresponds to Group A (radiation therapy with daily dose fractionation/hyperfractionated radiotherapy); the blue line corresponds to Group B (stereotactic body radiation therapy); the dashed horizontal line indicates the 50 % survival level corresponding to median overall survival.

Note: created by the authors

3D-конформной лучевой терапии (18,3 %) по сравнению с группой IMRT (57,1 %, $p=0,047$), и с лучшим последующим показателем общей выживаемости (медиана выживаемости – 32 vs 13,8 мес, $p=0,0273$) [11].

Исследование TORPEDO представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование II фазы, которое стартовало в сентябре 2025 г [5]. Его целью является оценка 2-летней выживаемости без прогрессирования заболевания после добавления СТЛТ после индукционной химиотерапии у пациентов с неоперабельным РПЖ. Вторичный анализ будет включать результаты, сообщаемые пациентами, такие как анкеты качества жизни, для оценки влияния лечения на повседневную жизнь. Ожидается, что это исследование внесет значимый вклад в определение стандартов лечения в рамках мультимодальной неoadъювантной терапии МРРПЖ [5].

Опыт отечественных ученых продемонстрировал результаты применения СТЛТ у пациентов с МРРПЖ и рецидивным раком поджелудочной железы с целью купирования болевого синдрома. Клинические наблюдения касались 103 больных МРПЖЖ и рецидивным раком поджелудочной железы, получивших лучевую терапию в периоды 2000–10 гг. и 2010–15 гг. Первая группа – 77 больных с нерезектабельным МРРПЖ, из них (1а подгруппа) 30 пациентам лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД 54–60 Гр, 40 пациентам (1б подгруппа) – в режиме гипофракционирования РОД 7,5 Гр 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр. Вторая группа – 26 пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы, из них 15 пациентам (2а подгруппа) лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, СОД 54–60 Гр, 11 больным (2б подгруппа) осуществлялся курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования РОД 7,5 Гр 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр. При анализе характера и частоты ранних лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы выявлено, что у пациентов с МРПЖЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность I и II степени – в 32,5 и 62,5 % случаев соответственно, тогда как при классическом фракционировании отмечена токсичность только II и III степени – в 43,2 и 56,8 % случаев ($p<0,05$). У пациентов с рецидивным РПЖЖ при СТЛТ чаще встречалась токсичность I и II степени – 27,4 и 63,6 %, в контрольной группе преимущественно отмечена токсичность II и III степени – 40 и 46,7 % ($p<0,05$). При СТЛТ наблюдалось купирование всех видов болевого синдрома в 70 % случаев, тогда как в группах с применением классического фракционирования – в 37,8 % [12].

Несмотря на расхождения в результатах, индукционная химиотерапия в течение 3–4 мес с последующей лучевой терапией остается вариантом лечения для локального контроля заболева-

ния и увеличения общей выживаемости больных МРРПЖ [9]. В целом, все вышеприведенные исследования продемонстрировали преимущества комбинированного (химиолучевого) лечения, но не изучали вклад режимов фракционирования лучевой терапии [13].

Мы в своем исследовании сравнили эффективность СТЛТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы (гиперфракционирование). Полученные нами данные подтверждают, что применение комбинированной терапии и современные методики лучевой терапии у тщательно отобранной группы пациентов с неоперабельным МРРПЖ IIb–III стадии позволяют в значительной степени увеличить показатели непосредственных и отдаленных результатов. Вопросы дневного дробления дозы у пациентов с МРРПЖ были нами изучены впервые, наше исследование показало, что общая частота объективного ответа была достоверно выше в группе А по сравнению с группой В (93,3 vs 70,0 %; $p=0,03$). В то же время в группе В значимо чаще отмечалось прогрессирование заболевания (30,0 vs 6,7 %; $p=0,042$). Стабилизация процесса наблюдалась преимущественно в группе А (66,7 vs 40,0 %), но не продемонстрировала статистической значимости ($p=0,069$). В целом, распределение клинических исходов статистически различалось между группами ($p=0,039$). Ранние лучевые реакции соответствовали I–II степени тяжести и не имели значимых различий между группами ($p>0,05$).

Заключение

Полученные данные указывают на преимущество примененного лечения в группе А, сопровождающееся более высокой частотой объективного ответа и меньшей частотой прогрессирования заболевания. Также применение химиолучевой терапии с дневным дроблением дозы (группа А) обеспечивает достоверно лучшие показатели выживаемости по сравнению со стереотаксической ЛТ (группа В). Средняя продолжительность жизни у пациентов в группе А составила 21 vs 12 мес в группе В ($p=0,0484$). Однолетняя выживаемость была выше в группе А (73 %) по сравнению с группой В (48 %), 2-летняя выживаемость – 39 и 15 % соответственно. Методика дневного дробления дозы продемонстрировала лучшие непосредственные результаты по сравнению со стереотаксической ЛТ при сопоставимой переносимости. Преимущества методики дневного дробления дозы могут быть обусловлены более благоприятным биологическим эффектом фракционирования и возможностью лучшей защиты критических органов. С учетом полученных результатов данный режим может рассматриваться как предпочтительный вариант лучевого компонента комбинированного лечения у этой категории пациентов.

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 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 262 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-297-1.
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(1): 12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
3. *Рак поджелудочной железы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ*. 2024. [*Pancreatic cancer: Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation*. 2024]. [Internet]. [cited 06.04.2026]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/355_5.
4. McGuigan A., Kelly P., Turkington R.C., Jones C., Coleman H.G., McCain R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–61. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
5. Stas D., Vandamme T., Roeyen G., Reyniers D., Demey W., Stelamans K., Bussels B., Hutsebaut I., Maurissen I., Bouchart C., Berbée M., Lallemand F., Poels H., Thomas M., Cuyle P.J., Bulens P., Verboven K., Martens M., Weytjens R., Joye I. Stereotactic body radiation therapy for inoperable non-metastasized pancreatic adenocarcinoma: a randomised phase II study (TORPEDO). *BMC Cancer*. 2025; 25(1): 1671. doi: 10.1186/s12885-025-15041-8.
6. Huan L., Yu F., Cao D., Zhou H., Qin M., Cao Y. Comparison of neoadjuvant treatment and surgery first for resectable or borderline resectable pancreatic carcinoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024; 19(3): e0295983. doi: 10.1371/journal.pone.0295983.
7. Finan J.M., Guo Y., Goodyear S.M., Brody J.R. Challenges and Opportunities in Targeting the Complex Pancreatic Tumor Microenvironment. *JCO Oncol Adv*. 2024; 1: e2400050. doi: 10.1200/OA-24-00050.
8. Krishnan S., Chadha A.S., Suh Y., Chen H.C., Rao A., Das P., Minsky B.D., Mahmood U., Delclos M.E., Sawakuchi G.O., Beddar S., Katz M.H., Fleming J.B., Javle M.M., Varadhachary G.R., Wolff R.A., Crane C.H. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 94(4): 755–65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.003.
9. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekas S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016; 62: 132–37. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
10. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021; 112(1): 90–92. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
11. Masui T., Takaori K., Anazawa T., Sato A., Nakano K., Uchida Y., Yogo A., Goto Y., Matsumoto S., Kodama Y., Kanai M., Isoda H., Mizumoto M., Kawaguchi Y., Shibuya K., Itasaka S., Uemoto S. A Prospective Study of Intensity-modified Radiation Therapy in Comparison with Conventional 3D-RT for BR Pancreatic Cancer Patients with Arterial Involvement. *Anticancer Res*. 2017; 37(12): 7023–30. doi: 10.21873/anticancer.12172.
12. Назаренко А.В., Знаткова Я.Р., Сагайдак И.В., Ткачев С.И., Алиева С.Б. Применение стереотаксической лучевой терапии для снятия болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018; 11(3): 208–12. [Nazarenko A.V., Znatkova Ya.R., Sagaydak I.V., Tkachev S.I., Alieva S.B. Use of stereotactic radiation therapy to relieve pain in patients with unresectable pancreatic cancer. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2018; 11(3): 208–12]. doi: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-208-212. EDN: YKZIGT.
13. Mukherjee S., Qi C., Shaw R., Jones C.M., Bridgewater J.A., Radhakrishna G., Patel N., Holmes J., Virdee P.S., Tranter B., Parsons P., Falk S., Wasan H.S., Ajithkumar T.V., Holyoake D., Roy R., Scott-Brown M., Hurt C.N., O'Neill E., Sebag-Montefiore D., Maughan T.S., Hawkins M.A., Corrie P. Standard or high dose chemoradiotherapy, with or without the protease inhibitor nelfinavir, in patients with locally advanced pancreatic cancer: The phase 1/randomised phase 2 SCALOP-2 trial. *Eur J Cancer*. 2024; 209: 114236. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114236.

Поступила/Received 29.12.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 08.06.2026

Принята к публикации/Accepted 18.06.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Виноградова Юлия Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 8876-8936. ORCID: 0000-0002-0938-5213.

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5360-1252. ORCID: 0000-0003-0182-4856.

Бутримов Анастасия Сергеевна, радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7489-4354. ORCID: 0009-0000-0717-7608.

Корытов Олег Витальевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии № 2, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7472-9676.

Мешечкин Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, радиотерапевт радиотерапевтического отделения № 1 (дневной стационар) с группой радионуклидной терапии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-7866-9607.

Ильин Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2242-2112. ORCID: 0000-0001-6747-1585.

ВКЛАД АВТОРОВ

Виноградова Юлия Николаевна: общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Корытова Луиза Ибрагимовна: общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бутримов Анастасия Сергеевна: написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, подбор и анализ литературных источников.

Корытов Олег Витальевич: обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование.

Мешечкин Алексей Владимирович: сбор материала исследования, обзор литературы.

Ильин Николай Васильевич: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование, разработка концепции и дизайна научной работы.

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

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова (Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70), протокол № 01-03/2025 от 22.10.25.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia N. Vinogradova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Therapy, Chief Researcher, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-0938-5213.

Luiza I. Korytova, MD, DSc, Professor, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-0182-4856.

Anastasia S. Butrimova, MD, Radiotherapist, Radiotherapy Department No. 1 (day hospital) with a radionuclide therapy group, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0009-0000-0717-7608.

Oleg V. Korytov, MD, PhD, Surgery and Oncology Department, Head of the Department of Radiosurgery and Radiotherapy No. 2. Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7472-9676.

Aleksey V. Meshechkin, MD, PhD, Radiotherapist, Radiotherapy Department No. 1 (day hospital) with a radionuclide therapy group, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-7866-9607

Nikolay V. Ilyin, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Surgery and Oncology, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6747-1585.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yulia N. Vinogradova: general project management, study conception, writing of the manuscript, editing of the manuscript, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Luiza I. Korytova: general project management, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Anastasia S. Butrimova: writing of the manuscript, processing research results, statistical data processing, selection and analysis of literary sources.

Oleg V. Korytov: literature review, statistical data processing, editing.

Aleksey V. Meshechkin: collection of research material, literature review.

Nikolay V. Ilyin: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing, development of the concept and design of scientific work.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies named

after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (70, Leningradskaya St., Pesochny Village, Saint. Petersburg, 197758, Russia), protocol No. 01-03/2025 dated October 22, 2025.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.