

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**ЗНАТКОВА ЯНА РАДИСЛАВОВНА**

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ  
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЁННЫМ И  
РЕЦИДИВНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

кандидат медицинских наук

**Назаренко Алексей Витальевич**

доктор медицинских наук

**Сагайдак Игорь Всеволодович**

**МОСКВА – 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Диагностические методы, применяемые при стадировании рака поджелудочной железы .....	15
1.1.1. Ультразвуковое исследование .....	15
1.1.2. Эндоскопическое ультразвуковое исследование .....	15
1.1.3. Эндоваскулярное ультразвуковое исследование .....	16
1.1.4. Эзофагогастродуоденоскопия .....	17
1.1.5. Диагностическая лапароскопия .....	17
1.1.6. Компьютерная томография.....	17
1.1.7. Магнитно-резонансная томография .....	18
1.1.8. Позитронная эмиссионная компьютерная томография.....	19
1.2. Варианты лечения местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы .....	21
1.2.1. Роль хирургического лечения у пациентов с местнораспространённым РПЖЖ.....	22
1.2.2. Роль химиотерапии в лечении пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы .....	23
1.2.3. Роль традиционной лучевой терапии в химиолучевом лечении местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы .....	25
1.2.5. Современные аспекты предлучевой подготовки стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы .....	30
1.2.6. Роль позитронной эмиссионной компьютерной томографии в предлучевой подготовке местнораспространённого рака поджелудочной железы .....	31
1.2.7. Радиобиологические модели, применимые к стереотаксической лучевой терапии .....	32
1.2.8. Толерантность здоровых тканей при стереотаксической лучевой терапии ...	33
1.2.10. Стереотаксическая лучевая терапия при условно резектабельном раке поджелудочной железы .....	38

1.2.11. Достижения стереотаксической лучевой терапии в качестве адъювантной терапии при раке поджелудочной железы.....	39
1.2.12. Повторная стереотаксическая лучевая терапия при рецидивах рака поджелудочной железы после предшествующей стандартной химиолучевой терапии .....	42
1.3. Токсические реакции и пути их снижения.....	43
1.4. Рекомендуемые ограничения дозы и объёма облучения при стереотаксической лучевой терапии для критических органов.....	47
1.5. Выводы.....	47
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	49
2.1. Общая часть.....	49
2.1.1. Критерии включения.....	49
2.1.2. Критерии исключения.....	50
2.1.3. Диагностика пациентов до начала лучевой терапии .....	50
2.1.4. Параметры оценки эффективности лечения и методы статистического анализа результатов исследования .....	50
2.2. Общая характеристика клинического материала.....	51
2.3. Методы лечения .....	59
2.3.1. Лучевая терапия.....	59
2.3.2. Этап предлучевой подготовки больных .....	60
2.3.3. Определение объёмов облучения .....	61
2.3.4. Физико-дозиметрическое планирование.....	63
2.3.5. Выбор методики планирования стереотаксической гипофракционной лучевой терапии .....	66
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	83
3.1 Клинические примеры .....	91
Глава 4. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	146

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Актуальность разработки новых подходов к лечению рака поджелудочной железы (РПЖЖ) обусловлена, с одной стороны, достаточно высокими показателями заболеваемости и отчётливой тенденцией к ее росту в последние десятилетия как у нас в стране, так и за рубежом [6,9,18,185,188]. Зарегистрированных пациентов с диагнозом РПЖЖ в России за последние 5 лет увеличилось почти на 1500 человек (в 2018г. составило 16273 случаев, в 2014г. - 14796 случаев) [9].

Между тем, несмотря на разработку и внедрение новых, а также усовершенствование существующих подходов к лечению данной патологии, отдаленные результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными. Летальность больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы в течение года с момента установления диагноза изменилась незначительно за последние 5 лет и составила 66,9% в 2018г. (в 2014г. - 69,1%) [9].

Количество больных, подлежащих радикальному лечению с РПЖЖ от впервые выявленных, составило всего 8,1% в 2018г. и 5,1% случаев в 2014г. Заболевание на момент постановки диагноза носило метастатический характер 58,9% случаев в 2018г. и 59,5% случаев в 2014г. [6,9]. При этом средняя продолжительность жизни даже у радикально прооперированных больных после хирургического лечения в самостоятельном варианте составляет 12-13 месяцев. Пятилетняя выживаемость по данным ряда авторов составляет от 20 до 30% [18,57,124,188,213].

Стандартного подхода в терапии местнораспространённого РПЖЖ не существует. В настоящее время выделяют два варианта консервативного лечения: химиолучевая терапия (ХЛТ) и химиотерапия (ХТ)[5,62,119,189].

В соответствии с рекомендациями NCCN(Version 1.2019) [145], клиническим рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению рака поджелудочной железы [26] дистанционная лучевая

терапия (ДЛТ) является одним из компонентов комплексного лечения нерезектабельных и рецидивных опухолей поджелудочной железы.

При местнораспространенном процессе могут использоваться схемы ЛТ с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8-2,4 Гр, 5 раз в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 45-54 Гр после индукционной химиотерапии или одновременно с химиотерапией.

При проведении послеоперационного курса ХЛТ, при наличии остаточной опухоли, может быть использована схема фракционирования РОД 1,8-2,0Гр, 5 раз в неделю, СОД 45-46 Гр. При необходимости или при положительном крае резекции может быть проведено дальнейшее локальное облучение ложа удаленной опухоли и/или зоны анастомоза РОД 1,8-2Гр, 5 раз в неделю, СОД 50-54 Гр.

Проведение паллиативного курса ДЛТ у пациентов с болевым синдромом, обструкцией и/или кровотечением возможно в комбинации с химиотерапией и в самостоятельном варианте. В этих случаях рекомендуется использовать РОД 2,4-5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25-36 Гр.

Однако невысокие показатели продолжительности жизни, низкая эффективность проведённого лечения продолжительность и тяжёлая переносимость курса ДЛТ заставляют радиотерапевтов искать другие варианты лучевой терапии.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой относительно новую разработку в области лучевого лечения и показывает высокие результаты локального контроля при лечении опухолей различных локализаций. Экстракраниальная СТЛТ – метод дистанционной лучевой терапии, использующий более точное высококонформное подведение значительной дозы излучения к экстракраниальной мишени за одну или небольшое количество фракций. Специализированное планирование позволяет достигнуть высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за ее пределами (Американская Радиологическая Коллегия (ACR) и Американское Общество Радиационной Онкологии (ASTRO) в 2014 г. [31]).

В целях минимизации облучения нормальных тканей за пределами мишени используются множественные некомпланарные пучки или арки пучков. Аблятивная доза ионизирующего излучения подводится к опухоли. РОД, СОД, схема фракционирования, оптимальные методики лучевой терапии, пути минимизации лучевых осложнений в настоящее время обсуждаются. Поджелудочная железа тесно прилежит к стенке двенадцатиперстной кишки, желудку, что представляет значительные трудности для проведения стереотаксической лучевой терапии. Подведение даже умеренных доз излучения (РОД 1,8 – 2,0 Гр, СОД 50-54 Гр) к тонкой кишке связано с высоким риском позднего стеноза, изъязвления, кровотечения и перфорации. Риск поздних осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта усиливается при использовании более крупных фракций. Сложности создаёт подвижность поджелудочной железы при дыхании и при перистальтике кишечника. Несмотря на перечисленные сложности, СТЛТ имеет значительную привлекательность при раке поджелудочной железы как возможная методика лечения больных РПЖЖ. У пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли, СТЛТ является неинвазивным методом локального контроля опухоли и представляет возможность безопасно подвести высокую дозу к опухоли с соблюдением приемлемых показателей токсичности [99,116,182].

В настоящий момент остаются неясными вопросы разовых и суммарных очаговых доз при стереотаксической лучевой терапии, наиболее оптимальной методики лучевой терапии и необходимости минимизации ранних и поздних лучевых повреждений.

Все вышеизложенное определяет актуальность, научную и практическую значимость настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов комплексного лечения больных с местнораспространённым рецидивным раком поджелудочной железы путем усовершенствования методики стереотаксической лучевой терапии.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и клинически апробировать методику стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования у больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.
2. Разработать протокол топометрической подготовки и планирования стереотаксической лучевой терапии пациентов, вошедших в исследование.
3. Провести сравнительную оценку результатов лечения пациентов с местнораспространённым и рецидивным РПЖЖ при включении в программу комплексного лечения стереотаксической лучевой терапии и лучевой терапии в классическом режиме фракционирования по критериям общей выживаемости, локального контроля.
4. Оценить динамику болевого синдрома у пациентов с местнораспространённым и рецидивным РПЖЖ по шкале вербальных оценок (ШВО) при включении в программу комплексного лечения стереотаксической лучевой терапии и лучевой терапии в классическом режиме фракционирования.
5. Проанализировать частоту и характер постлучевых повреждений нормальных тканей у больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы в зависимости от технологии проведения лучевой терапии.

### **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале с использованием современных возможностей лучевой терапии разработана и клинически апробирована оригинальная высокоэффективная методика стереотаксической радиотерапии в программе комплексного лечения больных с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы.

Впервые проведена оценка стереотаксической радиотерапии больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы и показано, что использование современных технологий лучевой терапии позволяет выполнять более эффективное лечение с приемлемой токсичностью – стереотаксическую радиотерапию.

Разработанный протокол предлучевой подготовки, контроль дыхательных движений (проведение и подготовка стереотаксической лучевой терапии на вдохе), внедрение персонализированного подхода в зависимости от анатомических особенностей пациента различных вариантов высокомодулированного дозиметрического планирования даёт возможность уменьшить объем мишени, уменьшить нагрузку на органы риска и увеличить изодозную СОД, что приводит к повышению эффективности и уменьшению токсичности лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты проведенного клинического исследования позволяют выбрать наиболее эффективный, безопасный вариант стереотаксической радиотерапии местнораспространенного рака поджелудочной железы при меньшей степени выраженности сопутствующих посттерапевтических реакций и осложнений, улучшить локальный контроль, ближайшие и отдалённые результаты лечения этого тяжелого контингента больных.

### **Методы и методология исследования**

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование вошли больные местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, находившиеся на лечении в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2000 – 2015гг. включительно.

В научное исследование были включены 103 больных, из которых 77 имели местнораспространенный рак поджелудочной железы, 26 пациентов были с рецидивным раком поджелудочной железы после различных радикальных

хирургических вмешательств на поджелудочной железе, получивших в планах комплексного лечения лучевую терапию в режиме классического фракционирования (ретроспективный материал) или стереотаксическую лучевую терапию (проспективный материал). В процессе исследования оценивались морфологические, лабораторные, диагностические и клинические данные на момент подготовки, проведения и контрольного обследования, после завершения лучевой терапии местнораспространенного и рецидивного рака поджелудочной железы: пол, возраст, общее состояние больных, морфологическая характеристика опухоли (гистологический тип и степень дифференцировки), наличие проявлений опухолевого процесса вне поджелудочной железы предшествующее лучевой терапии лечение (хирургическое, лекарственное), величина разовой и суммарной очаговых доз, технологические аспекты выполнения стереотаксической радиотерапии.

Всем больным проводилось полное обследование: тщательно собранный анамнез с оценкой клинических симптомов заболевания, их длительность и особенность развития, данных гистологического исследования, уровня онкомаркеров (СА19-9), КТ и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография и/или КТ органов грудной клетки, УЗИ малого таза или КТ/МРТ малого таза для женщин, ЭКГ, физикальный осмотр.

ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов проспективной группы. На основании данных диагностического обследования уточнялась исходная локализация опухоли, распространенность опухолевого процесса, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдалённых метастазов.

В радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была разработана методика стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ. Методика заключается в подведении только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и поражённых лимфатических узлов, РОД=7,5Гр до СОД=37,5Гр в режиме ежедневного подведения дозы излучения.

Подведенная доза на опухолевую ткань в нашем исследовании (используя среднее 37,5 Гр за 5 фракций) составила 78 иГр (при условии коэффициентов альфа и бета равных 3), в соответствии с линейно-квадратичной моделью, что значительно выше, в сравнении с методикой классического режима фракционирования.

Мы сочли этот дозовый режим фракционирования оптимальным, так как он обладает высоким канцерогенным эффектом, эквивалент суммарной дозы больше 70Гр, в то же время нами учитывалась дозовая нагрузка на нормальные ткани, которая не превышала толерантную дозу согласно рекомендациям группы QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Впервые на большом клиническом материале с использованием современных возможностей лучевой терапии разработана и клинически апробирована эффективная программа комплексного лечения больных с местно-распространенным и рецидивным раком поджелудочной железы. Современные технологии лучевой терапии IMRT, VMAT позволили разработать и внедрить новую методику стереотаксической лучевой терапии, с помощью которой можно подвести высокую дозу только на опухолевую ткань, при снижении дозы и объемов лучевой терапии на нормальные ткани.

2. Основным из аспектов возможности подведения высоких доз к опухоли является методология проведения стереотаксической лучевой терапии: пациентам подгрупп стереотаксической гипофракционной ЛТ нами впервые при проведении предлучевой подготовки с целью более четкой визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки было проведено одновременное контрастирование per os раствором йодсодержащего контраста и внутривенного контрастирования, объединение с ПЭТ/КТ изображением. При реализации гипофракционной стереотаксической лучевой терапии использовалась задержка дыхания на вдохе, которая позволила ограничить движение органов, входящих в объем облучения.

Все вышеперечисленное позволило уменьшить объем РТВ, что особенно важно при тесном прилежании 12-ти перстной кишки к поджелудочной железе.

3. Впервые проведена оценка стереотаксической радиотерапии больных с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы и показана эффективность и безопасность данного варианта лечения. Повышен локальный контроль по сравнению с традиционной методикой, однолетний контроль увеличился с 41% до 78%, 2-х летний с 31% до 59% и 3-х летний с 5% до 18%, при местнораспространенным РПЖЖ и при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2%, с 29,3% до 61% и 18% до 43%, соответственно, при снижении токсичности. Поздняя токсичность 2 и 3 степени со стороны органов пищеварительного тракта по шкале RTOG/EORTC у больных МРПЖЖ отмечена у 33% при СТЛТ против 74% в группе с традиционным фракционированием. Та же тенденция отмечена у пациентов с рецидивным РПЖЖ - 2 и 3 степени лучевых повреждений зарегистрированы в 36% случаев при проведении СТЛТ в сравнении с 63% - при классическом фракционировании дозы.

4. Одним из важных аспектов проведения стереотаксической лучевой терапии является повышение качества жизни пациентов. Разработанная методика стереотаксической лучевой терапии сокращает курс лучевого лечения с 5 недель до 5 дней. Возможно его проведение между курсами ХТ не сокращая запланированного интервала.

5. Оценка динамики болевого синдрома показала преимущество стереотаксической лучевой терапии. Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% при местно-распространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% при рецидивном раке поджелудочной железы.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке

значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объём и качество материала являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Результаты исследования внедрены в клиническую практику радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Результаты исследования доложены на следующих конгрессах и конференциях:

«XVIII Российский онкологический конгресс» 11-13 г. ноября, 2014г., г.Москва;

«III форум ESTRO» 24-28 апреля, 2015г., г. Барселона;

«IX съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии» 15-17 июня, 2016г., г. Минск;

«XX онкологический конгрессе» 15-17 ноября, 2016г., г. Москва;

«Конкурс молодых учёных НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова» - III место, 24 апреля, 2017г., г. Санкт-Петербург;

«III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 23-25 июня, 2017г., г. Санкт-Петербург;

«Первый Международный Форум онкологии и радиологии», 23-28 сентября 2018г., г. Москва;

«II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 15-16 февраля 2019 г., г. Москва.

Апробация диссертации состоялась 11 сентября 2018 года на совместной научной конференции отделения радиологического, отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР, отделения радиохирургии, отделения хирургического №7 (опухолей печени и поджелудочной железы), отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ онкологии клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рак поджелудочной железы является одной из ведущих причин в структуре смертности от злокачественных новообразований. В России ежегодно от рака поджелудочной железы умирает более 10 тысяч человек и регистрируется около 16 тысяч новых случаев. Удельный вес больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, выявленных активно от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России, вырос за последние 5 лет с 4,3% в 2014 г. до 6,1% в 2018г[9].

Актуальность разработки новых подходов к лечению РПЖЖ обусловлена высокими показателями заболеваемости и отчётливой тенденцией к ее росту в последние десятилетия как у нас в стране, так и за рубежом [9,188].

С другой стороны, несмотря на разработку и внедрение новых, а также усовершенствование существующих подходов к лечению данной патологии, отдалённые результаты лечения остаются крайне неудовлетворительными.

Отсутствие симптомов и признаков раннего РПЖЖ является объективной причиной поздней диагностики [77].

Точность дооперационного стадирования очень важна как для предотвращения эксплоративной лапаротомии, в случаях распространённого РПЖЖ, так и для исключения отказа в радикальном лечении пациентов с операбельными опухолями [76,187,193]. Удельный вес больных с I–II стадией РПЖЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2018г. составил всего 19,6%[9]. Таким образом, около 80% случаев диагностируют распространённые формы РПЖЖ [83,219].

## **1.1. Диагностические методы, применяемые при стадировании рака поджелудочной железы**

При решении вопроса о выборе методов лечения пациентов с раком поджелудочной железы необходимо точное стадирование процесса для решения вопросов выбора оптимальных методов лечения.

На диагностическом этапе применяется весь спектр методов диагностики:

- ультразвуковое исследование (УЗИ);
- эндоскопическое (эндоУЗИ);
- эндоваскулярное УЗИ;
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
- диагностическая лапароскопия;
- компьютерная томография (КТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- позитронная эмиссионная томография (ПЭТ/КТ);
- чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ);
- эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ).

### **1.1.1. Ультразвуковое исследование**

УЗИ в диагностике РПЖЖ является стандартным методом, позволяющим определить локализацию и размеры опухоли, инвазию в сосуды, внеорганные распространение опухоли – лимфатические узлы, печень[203].

Следует отметить, что предоперационное УЗИ обнаруживает первичную опухоль с чувствительностью 100% и определяет наличие портальной инвазии со специфичностью и чувствительностью 92% [54,166].

Чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике РПЖЖ, по данным разных авторов, составляет 75-89% и 90-99% соответственно[7,13,140,208].

### **1.1.2. Эндоскопическое ультразвуковое исследование**

Одной из разновидностей УЗИ является эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) - это сравнительно молодая методика, позволяющая выполнять УЗИ через просвет желудочно-кишечного тракта[170,171,192]. ЭУЗИ поджелудочной железы

представлено четырьмя видами: УЗИ при лапароскопии, гастродуоденоскопии, холангиоскопии и панкреатоскопии [97]. Максимальное приближение датчика к исследуемому объекту уменьшает действие помех. Эндоскопические методики УЗИ позволяют диагностировать опухоли поджелудочной железы размерами менее 1 см, оценивать вовлечённость прилежащих магистральных сосудов, регионарных лимфоузлов. Возможна тонкоигольная биопсия очага в поджелудочной железе под эндоультразвуковым контролем [178]. ЭУЗИ обладает высокой диагностической ценностью при оценке первичной опухоли, если принимать во внимание возможность тонкоигольной биопсии во время исследования. Метод показал чувствительность 96,6%, специфичность 99%, точность прогноза нерезектабельности 96,2%, резектабельности — 99,1% [190,191].

### **1.1.3. Эндоваскулярное ультразвуковое исследование**

Эндоваскулярное УЗИ (при введении датчика в воротную и верхнюю брыжеечную вену) с высокой точностью определяет инвазию верхней брыжеечной и воротной вены, что имеет прогностическое значение [106]. Одним из недостатков эндоваскулярного УЗИ является низкая специфичность метода в случае панкреатита. Существуют всего несколько исследований, посвященных эндоваскулярному УЗИ в диагностике поражения сосудов, в основном они характеризуют степень поражения вен (чувствительность метода составляет 95%, специфичность - 90%, точность прогноза резектабельности - 90%, нерезектабельности - 95%). Т. Канеко и соавторы [106] были первыми, внедрившими эндоваскулярное УЗИ в стадирование РПЖЖ; в настоящее время используют 3D эндоваскулярное УЗИ с высокими показателями точности оценки поражения сосудов. Использование эндоваскулярного УЗИ позволяет также устанавливать стенты в случаях симптоматического лечения портального стеноза [205].

Учитывая дороговизну и оперативный риск эндоваскулярного УЗИ, Т. Канеко [106] рекомендует использование данного метода только в

затруднительных случаях: при дифференцировке между компрессией и инвазией сосудов, когда стандартные неинвазивные методы являются малоинформативными.

#### **1.1.4. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)**

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) - обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль поджелудочной железы. ЭГДС позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли в органах билиопанкреатодуоденальной зоны [7,26].

#### **1.1.5. Диагностическая лапароскопия**

Диагностическая лапароскопия зарекомендовала себя как прекрасный малоинвазивный метод визуализации брюшины и печени с целью выявления отдалённых метастазов РПЖЖ [72,148,196]. Для оценки сосудистой инвазии необходимо вскрытие сальниковой сумки, что открывает доступ к зоне дальнейшего исследования [66, 68]. В настоящее время рутинную лапароскопию не рекомендуют при РПЖЖ, поражающем головку железы, так как влияние данной процедуры на дальнейшую лечебную тактику невелико (14–19%) [41, 135]. При поражении дистальных отделов поджелудочной железы лапароскопия может предотвратить до 50% эксплоративных операций [41]. Также лапароскопию широко применяют при проведении симптоматических вмешательств [160]. Лапароскопия имеет свои недостатки: визуализация только поверхности печени и брюшной полости без возможности определить вовлечение сосудов, расположенных забрюшинно, значительные сложности процедуры при спаечном процессе.

#### **1.1.6. Компьютерная томография**

Компьютерная томография (КТ) является рутинным, неинвазивным методом, позволяющим оценить резектабельность опухоли, обладающим высокой

чувствительностью (91%) и специфичностью (85%) при выявлении РПЖЖ [7]. Возможности КТ в определении распространённости опухоли поджелудочной железы повышаются при внутривенном контрастировании. При КТ с болюсным введением контрастного вещества меняется рентгенологическая плотность опухоли (чаще в сторону понижения, из-за более низкой васкуляризации РПЖЖ по сравнению с васкуляризацией самой поджелудочной железы), что облегчает оценку границ опухоли, её взаимоотношений с окружающими органами и сосудами, позволяет дифференцировать метастазы [194]. Иногда протоковый рак поджелудочной железы может накапливать контрастный препарат так же, как и окружающая паренхима органа, а в случаях жировой дистрофии органа - даже выше окружающей паренхимы. При внутривенном трехфазном контрастировании достигается представление об отношении опухоли к таким сосудистым структурам, как чревный ствол, верхняя брыжеечная вена и воротная вена. Точность КТ с внутривенным контрастированием в диагностике достигает 95% [12, 32]. Однако наличие у пациента почечной недостаточности или аллергии на йодсодержащие препараты не позволяет провести КТ с внутривенным контрастированием [219].

### **1.1.7. Магнитно-резонансная томография**

При неоднозначных результатах КТ и/или УЗИ требуется проведение МРТ с внутривенным контрастированием [7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при опухолях поджелудочной железы уточняет природу объёмных изменений в органах билиопанкреатодуоденальной зоны, высокоточно характеризует структуру образований, их органную принадлежность, размеры, связь с прилежащими структурами и сосудами, наличие метастазов в лимфоузлах и печени и др. [40]. Для диагностики протоковой аденокарциномы поджелудочной железы оптимально сочетание T1-взвешенных последовательностей с внутривенным контрастированием (выявляет опухоль и её распространение на окружающие структуры) и T2-взвешенных последовательностей (выявляет кисты, зоны

некроза) [13,168]. МРТ превосходит КТ в обнаружении опухоли поджелудочной железы, в оценке желчных протоков и протоков поджелудочной железы. МРТ уступает КТ в оценке распространённости опухоли на окружающие ткани и прилежащие магистральные сосуды. МРТ не позволяет провести дифференциальную диагностику протокового рака и очагового фиброзного панкреатита, при котором также отмечается уменьшение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях.

МРТ с внутривенным введением контрастного вещества даёт ценную информацию о вовлечении в патологический процесс крупных сосудов в области опухоли, а также сосудистой анатомии. Хотя информативность КТ с болюсным усилением в решении данной задачи выше, МРТ превосходит КТ в выявлении мелких (менее 2 см) метастазов в печени [44,118,168,183]. Чувствительность МРТ в диагностике РПЖЖ составляет 83-84%, специфичность не превышает 63% [7,35], при применении диффузно-взвешенных изображений чувствительность, в том числе и при стадировании, достигает 96-98% [118].

Следовательно, в настоящее время МРТ может быть рекомендована пациентам с противопоказаниями к КТ с болюсным усилением (аллергия на йодсодержащие контрастные препараты, почечная недостаточность, беременность), либо с недостаточной информативностью КТ-данных [26].

### **1.1.8. Позитронная эмиссионная компьютерная томография**

Проведение радикального хирургического лечения при РПЖЖ возможно только в 15-20% случаев из-за частого регионарного и отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза [3,164].

Позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/КТ) - неинвазивная методика визуализации, которая предоставляет информацию о метаболической активности клеток путем внутривенного введения  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы (ФДГ), которая преимущественно накапливается в клетках опухоли [27,34,85]. ФДГ не метаболизируется, попадая внутрь клетки, что позволяет визуализировать зоны накопления препарата [193]. Клетки протоковой аденокарциномы

отличаются высоким уровнем метаболизма глюкозы, обусловленным усиленной активностью гликолитических ферментов. Указанные метаболические особенности позволяют визуализировать при ПЭТ/КТ как первичную опухоль ПЖ (аденокарцинома), так и метастазы [85,201]. ПЭТ/КТ с высокой точностью диагностирует как небольшие опухоли (менее 2 см), так и метастазы, в том числе и опухолевую диссеминацию по брюшине [78,79]. ПЭТ/КТ позволяет проводить дифференциальную диагностику между РПЖЖ и воспалительным процессом, значительно опережая результаты КТ [27], что особенно важно при планировании лучевой терапии.

По данным различных авторов тактика лечения может меняться с хирургического на химиолучевую терапию после рестадирования по данным ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ от 11 до 16% [94,95].

Согласно клиническим исследованиям и метаанализам, чувствительность и специфичность метода ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в первичной диагностике аденокарциномы составляет 91 и 81% соответственно, применение рентгеноконтрастных веществ повышает чувствительность и специфичность до 96 и 82% соответственно [85].

При N-стадировании чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ составляет 64 и 81%. Злокачественные новообразования поджелудочной железы наиболее часто метастазируют в печень и брюшину. ПЭТ/КТ продемонстрировала преимущество по сравнению с традиционной визуализацией, при направлении на данное исследование пациентов с начальными стадиями аденокарциномы поджелудочной железы, обнаруживая мелкие отдалённые метастазы, чувствительность и специфичность при выявлении отдалённых метастазов аденокарциномы поджелудочной железы 96% и 78% [212].

Необходимо отметить, что имеются ложноположительные (при наличии острого или хронического панкреатита) и ложноотрицательные (муцинозная аденокарцинома, цистаденокарцинома) результаты [14,75]. При нормогликемии диагностическая чувствительность ПЭТ/КТ составляет 93–98%, однако при гипергликемии данный показатель снижается до 63% и менее [3,78]. При

дифференциальном диагнозе между панкреатитом и аденокарциномой необходимо отсроченное сканирование через 40-60 минут. При наличии панкреатита значение SUV будет снижаться на втором этапе относительно первого, при наличии аденокарциномы, наоборот, наблюдается увеличение SUV. Данные особенности повышают специфичность ПЭТ/КТ диагностики до 88%, чувствительность до 93% [27,78].

ПЭТ/КТ может служить дополнением к стандартной визуализации, увеличивая обнаружение отдаленных метастазов.

## **1.2. Варианты лечения местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы**

Удельный вес местнораспространённого рака поджелудочной железы (МРРПЖЖ) составляет до 40% [13].

Хотя в анамнезе больных с РПЖЖ преобладает развитие отдалённых метастазов, локальное прогрессирование вносит значительный вклад в смертность. До 30% больных РПЖЖ погибает от местнораспространённого процесса без отдалённых метастазов или с несколькими отдалёнными метастазами[28].

Необходимость контроля местного заболевания, предотвращения боли и непроходимости, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, является очевидным. Кроме того, достижения в области системной химиотерапии и таргетной терапии улучшили контроль за отдалённым метастазированием. Следовательно, с увеличением продолжительности жизни больных роль локального контроля над заболеванием становится еще более важной задачей в лечении РПЖЖ [23,25].

Стандартного подхода в терапии местнораспространённого и рецидивного РПЖЖ не существует. В настоящее время выделяют несколько вариантов лечения: химиолучевая терапия (ХЛТ), химиотерапия (ХТ) и паллиативное хирургическое лечение при местнораспространённом РПЖЖ [2,4,5,23,26,145].

В настоящее время, в соответствии с рекомендациями NCCN 2019, дистанционная лучевая терапия является одним из компонентов терапии нерезектабельных и рецидивных опухолей, адъювантной и паллиативной терапии, а также рассматривается в качестве одного из вариантов неoadъювантной терапии[145].

Возможные варианты ХЛТ: при местнораспространённом и рецидивном процессе могут использоваться схемы РОД 1,8-2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 50-54 Гр, как после индукционной химиотерапии, так и одновременно с химиотерапией; при проведении послеоперационного курса ХЛТ может использоваться схема РОД 2 Гр, 5 раз в неделю СОД 46 Гр, и при положительном крае резекции проведение локального облучения на ложе удаленной опухоли и/или зону анастомоза РОД 2 Гр, 5 раз в неделю СОД 54 Гр; проведение паллиативного курса ДЛТ у пациентов с болевым синдромом, обструкцией и/или кровотечением возможно в комбинации с химиотерапией и в самостоятельном варианте. В этих случаях рекомендуется использовать РОД 2,5 - 5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25 - 36 Гр[145,26].

### **1.2.1. Роль хирургического лечения у пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы**

Большая частота нерезектабельных поражений актуализирует задачу паллиативного хирургического лечения больных местнораспространённым РПЖЖ [21,22,25,28]. В своей работе Фанштейн И.А. [28] показал возможность паллиативного хирургического лечения больных местнораспространённым РПЖЖ.

Летальность после панкреатодуоденальной резекции по поводу местнораспространенного рака головки ПЖ равна 6,7%, частота послеоперационных осложнений - 32,1%. Медиана продолжительности жизни после ПДР по поводу местнораспространенного рака головки ПЖ составляет 16,4 месяца. Летальность после хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного рака тела и хвоста ПЖ составляет 2,3%, частота

осложнений - 36,1%. Медиана продолжительности жизни больных местнораспространенным раком тела и хвоста ПЖ, после резекции железы - 16,4 мес. Медиана продолжительности жизни после паллиативных вмешательств в общей группе составила 8,0 мес., после малоинвазивных и «открытых» операций - 6,8 и 8,2 мес. Паллиативная ПДР не сопровождается высокой летальностью и частотой осложнений и может выполняться при отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли или по экстренным показаниям [3].

При функционально неоперабельном раке поджелудочной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение миниинвазивных процедур (чрескожная чреспеченочная холангиостомия, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии [2,3,4,101, 125].

### **1.2.2. Роль химиотерапии в лечении пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы**

Для большинства пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы химиотерапия является основой лечения. Двадцать лет назад гемцитабин (GEM) заменил 5-фторурацил (5-FU) в качестве основного химиотерапевтического препарата для лечения распространенного рака поджелудочной железы послеклинического исследования III фазы Burris H.A в 1997г., где было отмечено увеличение общей выживаемости при использовании гемцитабина по сравнению с 5-фторурацилом (5,65 против 4,41 месяца) [56]. Позже в многочисленных клинических исследованиях комбинировали гемцитабин с другими химиопрепаратами для усиления противоопухолевого ответа, но большинство из них не смогли продемонстрировать значительное улучшение ОВ[16,25,214]. В 2005 году исследование Национального института рака в Канаде показало улучшение средней выживаемости на 11 дней при комбинации гемцитабина и таргетного препарата эрлотиниб при значительном увеличении токсичности.

В 2011г. публикуется рандомизированное исследование PRODIGE 4/ACCORD11, где комбинированный режим FOLFIRINOX показал более выраженную эффективность по сравнению с монотерапией гемцитабином для пациентов с метастатическим РПЖЖ (общая выживаемость возросла с 6,6 месяцев до 11,1 месяцев). Эти результаты позволили использовать режим FOLFIRINOX в клинической практике в качестве варианта первой линии для пациентов с прогрессирующим и метастатическим раком поджелудочной железы[69]. В 2013г. в исследовании MPACT было показано, что комбинированный режим гемцитабина и наб-паклитаксела обладает также статистически значимыми преимуществами для пациентов с метастатическим РПЖЖ, что обеспечивает еще один выбор для лечения распространенного рака поджелудочной железы [211]. Хотя FOLFIRINOX представляется более эффективным, чем GEM/NAB-P 16, но значительные побочные эффекты, вызванные этим режимом, включающие нейтропению, тромбоцитопению, лихорадку, диарею, ограничивающего использование и требуют прекращения химиотерапии во время лечения. Таким образом, FOLFIRINOX обычно назначают пациентам  $\leq 76$  лет, которые имеют статус ECOG 0 или 1[69], а GEM/NAB-P не ограничивает возраст пациентов и допускает статус ECOG 2.

Полученные результаты лечения комбинированными схемами химиотерапии при метастатическом РПЖЖ явились основанием для активного изучения данных режимов в рамках индукционной химиотерапии при погранично-резектабельных и нерезектабельных карциномах без отдалённых метастазов.

Нет четких доказательств в поддержку одного режима по сравнению с другим при лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы, и врачи могут предложить терапию на основе экстраполяции данных, полученных в результате исследований при метастатическом РПЖЖ.

По данным M. Suker et al. пациенты с местнораспространенным раком поджелудочной железы, получавшие FOLFIRINOX, имели среднюю

выживаемость в среднем  $24 \pm 2$  месяца по сравнению с терапией гемцитабином (6–13 месяцев) [129].

Несмотря на интенсивные режимы химиотерапии, прогноз пациентов с неоперабельным РПЖЖ остается неблагоприятным, поэтому роль лучевой терапии, благодаря новым технологиям лечения, повышается и в настоящее время активно изучается.

Если после индукционной химиотерапии при МРПЖЖ наблюдается местное прогрессирование заболевания без метастазирования или стабилизация заболевания, но с высокой токсичностью от химиотерапии, то в качестве альтернативы может быть предложена лучевая терапия. [39]

В отличие от резектабельного рака поджелудочной железы, где предоперационное лечение может потенциально улучшить отрицательный край резекции, пациенты с МРРПЖЖ редко подвергаются резекции. Болевой синдром значительно ухудшает качество жизни пациентов. Местный контроль и качество жизни являются важными вопросами в лечении МРРПЖЖ.

### **1.2.3. Роль традиционной лучевой терапии в химиолучевом лечении местнораспространённого и рецидивного рака поджелудочной железы**

Химиолучевая терапия сыграла ключевую роль в парадигме лечения пациентов с МРРПЖЖ. После публикации данных по опухолям желудочно-кишечного тракта исследовательской группой в 1980-х, ХЛТ стала стандартной опцией для местнораспространённого РПЖЖ [84].

В целом, большинство исследований по МРРПЖЖ свидетельствуют о том, что предпочтение при этом варианте заболевания следует отдавать химиолучевому лечению, при котором химиопрепараты используются как радиосенсибилизаторы, а в дальнейшем пациенты переводятся на стандартную химиотерапию в соответствии с принципами лечения диссеминированной болезни [86, 100].

Добавление 5-фторурацила (5-ФУ) к лучевой терапии (ЛТ) существенно улучшило общую среднюю выживаемость (10 месяцев) по сравнению с монотерапией - ЛТ (5,5 месяцев) или химиотерапией (7,4 месяца). В то же время было отмечено существенное увеличение токсичности вследствие ХЛТ [62,63]. Большинство исследований посвящено изучению химиотерапии на основе фторурацила в сочетании с лучевой терапией [59]. Химиотерапия на основе гемцитабина, который также представляет собой сильный радиосенсибилизатор для эпителиальных клеток, входит в комбинацию при ХЛТ. В результате многих исследований I и II фаз доказана возможность комбинации лучевой терапии (СОД 24–61 Гр) с гемцитабином в дозе от 100 до 1000 мг/м<sup>2</sup>/неделю [45,46,59,90].

Ретроспективное исследование, проведенное группой европейских исследователей GERCOR, продемонстрировало улучшенную среднюю общую выживаемость у больных, которым после индукционной химиотерапии проводили ХЛТ (15 месяцев), по сравнению с только химиотерапией (11,7 месяцев) [100]. Учитывая результаты лечения ХТ с гемцитабином, исследование восточной кооперативной онкологической группы ставило целью оценить целесообразность ХЛТ на основе гемцитабина, по сравнению с ХТ только гемцитабином для больных МРПЖЖ. Исследователи продемонстрировали увеличение общей выживаемости (ОВ) с 9,2 до 11,1 месяцев в группе ХЛТ [126]. Исследователи группы SCALOP изучали воздействие индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ на основе либо капецитабина, либо гемцитабина. Результаты оказались выше при одновременном использовании капецитабина с ЛТ, общая выживаемость 15,2 против 13,4 месяцев [142]. Рандомизированное исследование LAP 07 показало, что ХЛТ (гемцитабин + ЛТ (РОД 2Гр, СОД 54Гр)) после 4 курсов ХТ на основе гемцитабина не показало улучшения общей выживаемости, по сравнению с проведением только 6 курсов ХТ, при местнораспространённом РПЖЖ, но проведение ХЛТ показало снижение местного прогрессирования 32% против 46%. Результаты этого исследования показали, что традиционная доза ЛТ может обеспечить местный контроль, но для улучшения общей выживаемости может потребоваться интенсификация лечения

[91]. Между тем, в рандомизированном французском исследовании III фазы сравнивали пациентов с местнораспространённым РПЖЖ, которые получали ХЛТ (лучевая терапия РОД=2Гр, СОД=60Гр), 5 фторурацил 300мг на м<sup>2</sup>с 1-5 дней, цисплатин 20мг на м<sup>2</sup>с 1-5 день, в 1 и 5 неделю или только ХТ гемцитабином 1000мг на м<sup>2</sup> еженедельно в течение 7 недель поддерживающий гемцитабин 1000мг на м<sup>2</sup>и еженедельно проводили в обеих группах до прогрессирования заболеваний или токсичности. Общая выживаемость была ниже в группе ХЛТ 8,6 мес. по сравнению с 13мес, однолетняя выживаемость составила соответственно 32% и 53%[59]. Это исследование показало, что повышение дозы облучения потенциально опасно, если выполняется без контроля по изображениям и в сочетании с чрезмерно интенсивной ХТ.

Известно сообщение японских ученых [218] о том, что системная химиотерапия с использованием гемцитабина (гемзара) может быть эффективна при лечении местного рецидива рака поджелудочной железы. Спустя 9 мес. после выполнения ПДР по поводу рака головки ПЖ у больного, по данным компьютерной томографии (КТ), был обнаружен местный рецидив. СА 19-9 составлял 790 Ед./мл. Внутривенная химиотерапия гемцитабином (1000 мг/м<sup>2</sup>) в 1,8 и 15 сутки с повторением таких курсов каждые 28 дней (больной получил 8 курсов) привела к снижению СА 19-9 до нормальных показателей. Однако схему химиотерапии приходилось корректировать каждые 2 недели из-за серьёзных гематологических осложнений: лейкопении и тромбоцитопении 2-й степени. Пациент получал системную химиотерапию в амбулаторных условиях в течение 48 мес.

В этой же работе имеется другое сообщение о лечении 7 больных с местными рецидивами после резекции методом химиолучевой терапии (50 Гр конформной трехмерной лучевой с одновременной системной химиотерапией 5-фторурацилом и Гемцитабином). Отмечены рецидивы опухоли (у двух из 7 оперированных больных), а также гематологические и негематологические осложнения. Медиана выживаемости составила 14,5 мес.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения местного рецидива после первичной резекции РПЖЖ, описанный в [152], взятый нами в качестве прототипа.

Это исследование посвящено лечению 18 больных РПЖЖ с изолированным локорегионарным рецидивом. Средний интервал между первичной операцией и диагностикой местного рецидива составил 10,4 мес. (диапазон: 2,0- 19,3 мес.).

Пациенты получали 3-D конформную лучевую терапию с СОД 45 Гр в 25 фракциях 1,8 Гр/день. Одновременная химиотерапия была использована либо с непрерывным введением 5-FU, частично в сочетании с гемцитабином, или с Гемзаром и Цисплатином. Отдельно системная химиотерапия с гемцитабином и цисплатином была у некоторых пациентов до и после химиолучевой терапии.

У 17 из 18 пациентов лучевая терапия была использована в предусмотренной дозе. Имела место выраженная гематологическая токсичность. Лейкопения 3-ей степени была у четырех пациентов (22,2%) и 4-й степени - у одного пациента (5,6%), тромбоцитопения 3-й и 4-й степени была у четырех пациентов (22,2%) и одного пациента (5,6%), соответственно. Из 16 обследованных пациентов отмечены шесть (37,5%) полных и шесть (37,5%) частичных ремиссий, у четырех (25,0%) стабилизация роста опухолей. Медиана безрецидивной выживаемости рассчитывалась с самого начала химиолучевой терапии и составила 14,7 (диапазон: 8,4-21,0) мес. У 7 (28,9%) пациентов был выявлен ещё один местный рецидив, а у 11 (61,1%) - отдалённые метастазы.

Из приведенных исследований можно сделать вывод о том, что химиолучевая терапия может быть эффективным методом лечения у пациентов с местным рецидивом после первичной операции по поводу РПЖЖ. Однако наряду с традиционными клиническими критериями оценки эффективности лечения (непосредственный эффект, безрецидивная выживаемость), которые являются достоинством способа-прототипа и практически не отличаются от приводимых результатов в других исследованиях, одним из надёжных критериев оценки должно оставаться качество жизни больных, а также связь с возможной корреляцией уровня качества жизни с показателями выживаемости. В то же время

в исследовании авторов Chung и др. [63], которое было проведено 2005-2015г., было показано, что повышение СОД приводит к улучшению результатов лечения. 497 пациентов с местнораспространённым РПЖЖ получали ХЛТ. Пациенты были распределены на группы СОД < 61Гр (n=345) и СОД ≥ 61Гр (n=152). Пациенты, получающие более высокую суммарную дозу, показали улучшение однолетней выживаемости без прогрессирования. Krishnan и соавторы [120] в своём исследовании показали, что пациенты, которые получали химиолучевое лечение на основе капецетабина в онкологическом центре им. М. Д. Андерсона при достижении СОД(BED) > 70Гр имели лучшую общую выживаемость 17,8 месяцев, по сравнению с пациентами у которых СОД(BED) < 70Гр – 15 месяцев. Локальный контроль составил 10,2 месяца, по сравнению с 6,2 месяца.

Недавний успех более эффективной, но более токсичной схемы химиотерапии - FOLFIRINOX, интенсификации лечения с помощью схемы полихимиотерапии (гемцитабин+набпаклитаксел) стимулировали дальнейшие поиски более эффективной локальной лучевой терапии [69, 70].

При улучшении системного контроля, локальное прогрессирование становится более серьёзной проблемой, ухудшающей качество жизни и общую выживаемость больных. В то же время локальный контроль от стандартной дистанционной лучевой терапии оказался недостаточно высоким, исследователи указывают на локальное прогрессирование у 50 % больных в течение первого года после проведенной стандартной ЛТ [143].

Низкие показатели продолжительности жизни, низкая эффективность проводимой стандартной ХЛТ, её продолжительность и тяжёлая переносимость заставляют лучевых терапевтов искать другие варианты ЛТ.

#### **1.2.4. Стереотаксическая лучевая терапия - новая технология лучевой терапии**

СТЛТ представляет собой относительно новую разработку в области ЛТ и показывает положительные результаты при лечении глубокорасположенных опухолей различных органов [1]. Экстракраниальная стереотаксическая ЛТ –

метод дистанционной ЛТ, использующий высокоточное, высококонформное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к экстракраниальной мишени за одну или несколько фракций.

Специализированное трехмерное планирование ЛТ позволяет достичь высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за пределами мишени (ASTRO 2014)[31]. В целях минимизации облучения нормальных тканей и обеспечения быстрого спада дозы облучения за пределами мишени используются множественные некопланарные пучки или арки пучков. При стереотаксической лучевой терапии абляционная доза ионизирующего излучения подводится к опухоли, как правило, в течение 1 – 5 сеансов.

### **1.2.5. Современные аспекты предлучевой подготовки стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы**

Топометрическая подготовка - это комплекс мероприятий, включающий получение реконструированной трехмерной модели мишени и органов риска, формирование изодозных кривых, оценка лучевой нагрузки на мишень и органы риска, верификация и визуализация сеанса лучевой терапии [24].

Инструменты современной лучевой терапии позволяют точно контролировать дозу облучения в опухоли и нормальных тканях, такие как: мониторинг положения пациента, контроль дыхательных движений во время лечения, высококонформное планирование лучевой терапии (VMAT, IMRT). В то же время при всей технологии точного контроля доставки дозы облучения фундаментальным является вопрос точного определения объема облучения, к которому подводится высокая доза [31]. Стандартный протокол конформной лучевой терапии включает в себя: получение анатомо-топографической информации об опухоли и прилежащих структурах; введение анатомо-топографического изображения в планирующую систему; выбор источника и условий облучения; создание программ объемного планирования для виртуальной симуляции, заменяющей традиционную технологию моделирования на основе

рентгеновского симулятора; практическую реализацию выбранной методики ЛТ и условий облучения; контроль качества выполнения предлучевой подготовки.

Особенности топометрической подготовки рака поджелудочной железы не стандартизированы.

Возможность адекватного планирования и реализации программ лучевого лечения в значительной степени определяется достаточным объёмом использования диагностических методов в предлучевой подготовке больных раком поджелудочной железы. При этом традиционно используемый метод компьютерной томографии для предлучевой подготовки обладает не всегда достаточной рентгенологической семиотикой.

#### **1.2.6. Роль позитронной эмиссионной компьютерной томографии в предлучевой подготовке местнораспространённого рака поджелудочной железы**

Одним из ключевых преимуществ ПЭТ/КТ в планировании лучевой терапии является его способность улучшать визуализацию границ опухоли.

ПЭТ/КТ может лучше отражать реальную степень заболевания, а также может снизить субъективность оценки в определении границ опухоли врачом - радиотерапевтом, что позволяет планировать объём облучения более стандартизировано. Роль ПЭТ/КТ в планировании лучевой терапии оценивалась несколькими авторами [43,104,130].

Необходимость в чётком определении границ опухоли становится еще более важной при стереотаксической лучевой терапии, где объёмы оконтуренной мишени должны быть достаточны для охвата всей злокачественной опухоли и минимально охватывать окружающие нормальные ткани [60]. Выбор истинного объёма облучения при стереотаксической лучевой терапии является крайне важным, так как риск переоблучить нормальные ткани при выборе большего объёма или недооблучить опухоль при использовании меньшего объёма является критичным. В стандартном подходе фракционирования (например, РОД 2 Гр СОД 54 - 56Гр) вокруг опухоли используются большие отступы и риск недооблучения минимизируется. В схемах с высокими дозами при стереотаксической

радиотерапии поджелудочной железой GTV-PTV составляет всего несколько миллиметров[130].

Для сравнения точности объёмов опухолевого поражения, определяемых с помощью таких методов как ПЭТ/КТ, МРТ и КТ по сравнению с хирургическими образцами Wang[212], провели исследование на примере пациентов, у которых была выполнена ларингэктомия после сеансов визуализации с ПЭТ/КТ, КТ и МРТ.

Результаты данных исследований показали, что метод ПЭТ/КТ исследования наиболее точно визуализирует опухолевый объём, который близок к хирургическому образцу. Объёмы КТ и МРТ значительно больше.

При использовании ПЭТ/КТ для планирования лучевой терапии в настоящее время используется совмещение исследований с помощью специальных компьютерных программ, которые нивелируют возможные неточности укладки пациента на диагностическом ПЭТ/КТ [98].

Несколько исследований показали, что использование ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ ФДГ для определения области опухоли поджелудочной железы особенно полезны при разграничении объёма опухоли от двенадцатиперстной кишки, так как визуализировать точную границу между двенадцатиперстной кишкой и опухолью сложно даже для опытного диагноста [34].

При проведении лучевой терапии неправильное определение границ опухоли повышает риск перфорации двенадцатиперстной кишки.

Планирование лучевой терапии традиционно опирается на КТ. Однако, всё чаще ПЭТ/КТ также включается в процесс планирования лучевой терапии и улучшает визуализацию опухоли и нормальных тканей, что особенно важно при стереотаксической радиотерапии поджелудочной железы.

### **1.2.7. Радиобиологические модели, применимые к стереотаксической лучевой терапии**

Со времён первых публикаций Пака и Маркуса в 1956г., графически показавших выжившую часть опухолевых клеток млекопитающих как функцию

от подведённой дозы, разнообразные математические модели были использованы для характеристики этого нелинейного соотношения [12]. В последние годы так называемая линейно-квадратичная модель (ЛКМ) является наиболее популярной для определения биологической эквивалентной дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии [13]. С увеличением клинического внедрения высоких доз за фракцию, многочисленные группы начали изучать биологические модели в этой области.

Ряд исследователей считают, что стереотаксическая радиотерапия с высокой дозой за фракцию может вызвать антиангиогенные механизмы, отсутствующие или, по крайней мере, не заметные в классическом фракционировании дозы излучения. Еще в 1930 г. Джеймс Юинг постулировал, что воздействие на сосудистое русло опухоли может быть важным механизмом в процессе лучевой терапии. Так, в эксперименте на грызунах при применении доз от 15 до 30 Гр за единичную фракцию в период от 1 до 30 дней после облучения наблюдалось резкое сокращение длины сосудов и уменьшение кровотока. Обширные повреждения сосудов возникали за счёт радиационно-индуцированного эндотелиального апоптоза [216].

#### **1.2.8. Толерантность здоровых тканей при стереотаксической лучевой терапии**

С радиобиологической точки зрения, нормальные тканевые структуры могут быть сгруппированы в зависимости от того, имеют ли они так называемое параллельное или последовательное строение. Параллельные ткани состоят из функциональных субъединиц, организованных в систему, согласно которой повреждение части структуры подрывает функциональность пропорционально проценту повреждённого или удалённого органа (например, печень). Последовательные структуры организованы в последовательно соединенную систему, согласно которой повреждение даже небольшой несёт риск значительного лучевого повреждения, путем разрыва взаимозависимых частей (например, спинной мозг, кишечник)[13].

Метод, известный как модель критического объема, был применён в начальных исследованиях увеличения дозы. Применение модели критического объема при СТЛТ включает оценку: какой объём органа должен быть сохранён для адекватной функциональности. Например, в исследовании Rusthovenetal., оценивалось, что, по крайней мере, 700 см<sup>3</sup> здоровой печени должно получать меньше 15 Гр[172].

Проект QUANTEC, который математически оценивает лучевые повреждения нормальных тканей, был организован совместно американской Ассоциацией медицинских физиков и ASTRO[13]. Медицинские физики, радиобиологи, и радиационные онкологи со всего мира провели анализ всех опубликованных статей о количественном соотношении между дозой ионизирующего излучения и вредом для нормальных тканей. В количественном анализе токсичности, обусловленной СТЛТ, для последовательных органов качественно складывается аналогичная картина. Для нескольких различных областей желудочно-кишечного тракта (пищевод, двенадцатиперстная кишка и прямая кишка) наиболее значимым показателем поздней токсичности после СТЛТ являлась аналогично построенная методика доза-объем. В результате чего токсичность начиналась, когда определённый объём тканей получал дозу, превышающую пороговый уровень. При воздействии высоких доз на эндотелиальные клетки может быть превышение определённого объёма тканей, когда развивается локальное повреждение паренхимы или стромальный дефект (некроз или изъязвление) [144,206].

### **1.2.9. Стереотаксическая лучевая терапия местнораспространенного рака поджелудочной железы**

Одними из первых исследователей возможности стереотаксической лучевой терапии для МРРПЖЖ была группа из Стэнфордского университета (Калифорния, США). Стэнфордская группа сообщила об исследовании, где они продемонстрировали возможность использования схемы СТЛТ с одной фракцией с использованием аппарата Кибернож для МРРПЖЖ [117]. СТЛТ была проведена

15 пациентам, РОД составляла 15, 20 или 25 Гр за одну фракцию только на первичную опухоль, предписанная доза составляла от 64% до 85%. Проксимальную стенку двенадцатиперстной кишки покрывала 50% изодоза. Острые токсические реакции 2 степени (тошнота, боль, диарея) развились у 5 пациентов, у 6 пациентов, которым лучевая терапия была проведена одной фракцией с РОД 25 Гр, наблюдался полный локальный контроль, тем не менее, у всех 6 пациентов были выявлены отдалённые метастазы. Медиана выживаемости в данной группе составила 11 месяцев. На базе Стэнфордского университета той же группой была проведена II фаза исследования, включавшая 16 пациентов, которым проводилось сначала ХЛТ с применением классического фракционирования дозы излучения РОД 1,8 Гр, СОД 45 Гр на опухоль и регионарные лимфатические узлы с применением 5- ФУ, затем доза подводилась локально на опухоль РОД 25 Гр (СТЛТ – Кибернож). У 16 из 16 пациентов, несмотря на достижение локального контроля, развились отдалённые метастазы, с медианой безрецидивного промежутка 17,5 недель. Медиана общей выживаемости для данной группы составила 33 недели. У 3 пациентов были зарегистрированы лучевые повреждения 3 степени – в виде пареза желудка (с последующей необходимостью парентерального питания) и развития язв двенадцатиперстной кишки через 4-6 месяцев после лечения, средняя выживаемость практически не изменилась. Авторы пришли к выводу, что нет никакой пользы от объединения СТЛТ и традиционной ЛТ по сравнению с использованием только СТЛТ [116].

С целью изучения локального эффекта и токсичности от химиотерапии в сочетании со стереотаксической лучевой терапией D.Schellenberg и соавторы [181] провели II этап исследования, включающий в себя один курс гемцитабина с последующей однофракционной СТЛТ с РОД 25 Гр и дальнейший приём гемцитабина. Однолетний локальный контроль составил 100%, средняя общая выживаемость составила 11,4 месяца, у 19% пациентов развились острые лучевые повреждения, 47% пациентов страдали от поздних лучевых повреждений. Эти исследования продемонстрировали отличные цифры локального контроля, но

также показали повышенную позднюю желудочно-кишечную токсичность. Отсутствие фракционирования, вероятно, способствует повышению уровня токсичности. Исследователи впоследствии перешли на фракционированную стереотаксическую лучевую терапию за 3-5 фракций.

Исследователи из Дании приводят результаты II-ой фазы исследования СТЛТ для местнораспространённого РПЖЖ[99]. Лучевая терапия проводилась с использованием стандартного линейного ускорителя с применением абдоминальной компрессии для снижения дыхательной экскурсии и вакуумного матраца. Объём облучения включал опухолевое поражение с зоной отёка (покрывался 67%-ной изодозой). Подведённая доза ЛТ составила 30 Гр за 3 фракции. Лечение было проведено 22 пациентам, у 2 из них добились частичного ответа. У 6 пациентов развился локальный рецидив (среднее время до прогрессирования составило 4,8 месяцев), 6 пациентов продолжили лечение гемцитабином после развития рецидива. Медиана выживаемости составила 5,7 месяцев, 1-годичная выживаемость составила 50%. Острые токсические реакции были значительны – у 4 пациентов развились тяжелейшие язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Одному пациенту из-за перфоративной язвы желудка потребовалось хирургическое лечение. Несмотря на то, что предписанные объёмы облучения были сходны, фактический лечебный объём и дозы были значительно больше в данном исследовании, по сравнению со Стэнфордским исследованием. Причиной повышения токсичности при использовании СТЛТ в этих ранних исследованиях, возможно, отсутствие отслеживания изображений и отсутствие индивидуальных ограничений дозы для органов риска.

Применение СТЛТ даёт определённые преимущества, благодаря тому, что СТЛТ может быть проведена в течение 1 недели, задержка в оперативном лечении и/или химиотерапии минимальна, укороченный терапевтический курс более удобен для пациентов. Кроме того, биологически эффективная доза (БЭД), подведённая с помощью СТЛТ, выше, чем при традиционном фракционировании, в связи с чем возможно улучшение локального контроля. Исследование, проведённое Mahadevan A. et.al. с участием 36 пациентов с МРРПЖЖ, которые

получали СТЛТ за три фракции, СОД 24 - 36 Гр, с последующими курсами гемцитабина в течение 6 месяцев или до появления непереносимой токсичности, или до прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 24 месяца (диапазон, 12-33 месяца) локальный контроль составил 78% со средней общей выживаемостью (ОВ) 14,3 месяца. Авторы также получили низкие показатели токсичности, только 25% пациентов страдали от 2 степени токсичности и 8% больных страдали от 3 степени токсичности. Поздняя токсичность выявилась у двух больных в виде желудочно-кишечного кровотечения [131]. Эта же группа исследователей впоследствии использовала идентичную схему фракционирования СТЛТ с последующими тремя циклами гемцитабина. Локальный контроль через 1 год составил 85% для 39 пациентов МРРПЖЖ с повышением общей выживаемости до 20 месяцев, а 3 степень поздних лучевых повреждений (непроходимость кишечника и желудочно-кишечное кровотечение) составила 9% [132].

Gurka M.K. и соавторы оценивали результаты лечения 10 пациентов МРРПЖЖ, которым была проведена СТЛТ, через 3 недели после 1-го цикла химиотерапии по схеме: гемцитабин. Пациенты получали 25 Гр за 5 фракций, с последующей ХТ с гемцитабином еще пять курсов. Однолетний локальный контроль составил 40%, при средней ОВ 12,2 месяца, и ни у кого из больных не наблюдалось 3 стадии острой токсичности [89].

В проспективном исследовании II фазы между разными лечебными учреждениями с участием больницы Джона Хопкинса использовались координатные метки для РПЖЖ, применялись методы контроля за движением и использовались строгие ограничения дозы на критические органы. В общей сложности, 49 пациентов МРРПЖЖ получили СТЛТ, СОД 33 Гр за 5 фракций с последующим лечением гемцитабином. В первый год отсутствие локального прогрессирования составило 78%, а средняя общая выживаемость составила 13,9 месяцев. Только у 11% пациентов были выявлены лучевые повреждения 2 степени [96].

Использование фракционированной СТЛТ у больных с МРРПЖЖ привело к многообещающим цифрам локального контроля, которые выше, чем при обычных схемах лучевой терапии, с приемлемыми показателями острой и поздней токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта.

#### **1.2.10. Стереотаксическая лучевая терапия при условно резектабельном раке поджелудочной железы**

Литературы о применении СТЛТ при условно резектабельном РПЖЖ не много. Chuong M.D. и соавторы [65] сообщили о 30 пациентах, получавших СТЛТ одновременно с ХТ по схеме: гемцитабин+таксотер+кселода (GTX). Двадцать один (70%) пациент перенесли операцию после такого лечения. Резекции с отрицательным краем (R0) составили 95%, резекции с отрицательными узлами составили 76%. У одного пациента был выявлен полный лечебный патоморфоз. Средняя общая выживаемость составила 20 месяцев, а однолетняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 61%. СТЛТ в сочетании с ХТ по схеме GTX в неoadьювантном режиме хорошо переносится с высокой вероятностью перевода погранично-резектабельного РПЖЖ в резектабельные формы опухоли с возможностью резекции с отрицательной границей. Впоследствии Chuong M.D. и соавторы провели еще одно ретроспективное исследование 73 пациентов, получавших индукционную химиотерапию и СТЛТ [64]. Средние дозы составляли 25 Гр на область подрастания к сосудам и 35 Гр за 5 фракций на оставшуюся часть опухоли. Тридцать два пациента (56,1%) были прооперированы. У 31 из 32 прооперированных пациентов (96,9%) получена R0 резекция. У троих пациентов (9,3%) выявлен полный лечебный патоморфоз опухоли. Средняя общая выживаемость составила 16,4 месяца. У 5,3% пациентов были выявлены лучевые повреждения 3 степени выраженности.

Исследовательская группа из Питтсбурга сообщила о результатах лечения после СТЛТ для групп с МРРПЖЖ (5 пациентов) и погранично резектабельным РПЖЖ (7 пациентов) пациентов. Одиннадцать из двенадцати (92%) больных получали гемцитабин или ХТ на основе FOLFIRINOX перед СТЛТ, 24 Гр за 1

фракцию (5 пациентов) или 36 Гр за 3 фракции (7 пациентов). Три из 12 (25%) больных имели полный лечебный патоморфоз, а еще в двух случаях (16,7%) наблюдался почти полный эффект (менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток) после резекции опухоли. Из всех прооперированных пациентов 92% имели R0 резекцию. Показатели одно-, двух – и трехлетней ОВ составили 92%, 64% и 51%, соответственно [162].

Хотя имеющихся данных о СТЛТ для погранично резектабельных больных РПЖЖ мало, возможно, что пациенты с погранично резектабельным РПЖЖ могут получить пользу от неoadьювантной СТЛТ с переводом опухолевого процесса в резектабельными показателями R0 резекции. Будущие исследования должны сосредоточиться на поиске оптимальной дозы и режимов фракционирования в лечении с погранично резектабельным РПЖЖ.

#### **1.2.11. Достижения стереотаксической лучевой терапии в качестве адьювантной терапии при раке поджелудочной железы**

Локальные рецидивы упрооперированных пациентов с РПЖЖ встречаются с частотой от 20% до 60%. Адьювантная терапия необходима с целью уменьшения риска местного рецидива [115, 146]. Вопрос применения адьювантной лучевой терапии в составе комплексной мультимодальной терапии остаётся спорным. В США адьювантная химиолучевая терапия обычно назначается после резекции поджелудочной железы на основании результатов рандомизированного проспективного многоцентровго клинического исследования, проведённого в 1985 году в группе желудочно – кишечных опухолей (GITSG), где было показано значимое преимущество ХЛТ с последующей химиотерапией по сравнению с одним наблюдением. Медиана продолжительности жизни составила 20 и 11 месяцев для двух групп соответственно [105].

В тоже время исследование ESPAC-1, опубликованное в 2001 году и обновлённое в 2004 году, поддержало использование только адьювантной химиотерапии. Исследование позволило сравнить эффективность ХЛТ не только с

наблюдательной тактикой, но и с адъювантной химиотерапией, не дополненной лучевой терапией [146]. Сравнительный анализ групп пациентов, получавших ХЛТ и не получавших ХЛТ, продемонстрировал негативный эффект облучения на прогноз пациентов: медианы продолжительности жизни составили 15,9 и 17,9 месяцев для группы с ХЛТ и группы без ХЛТ соответственно. В отличие от этого сравнительный анализ групп пациентов, получавших и не получавших химиотерапию, показал статистически значимое увеличение продолжительности жизни в группе пациентов, получавших химиотерапию: медианы составили 20,1 и 15,5 месяца.

В итоге применение адъювантной лучевой и химиолучевой терапии не рекомендуется обществом ESMO.

Однако анализ национальной базы данных США в отношении эффективности адъювантной ХЛТ проводился не один раз. Наиболее крупный анализ опубликован на постерной сессии конгресса ASCO в 2017 году. В анализ включены данные 31348 пациентов, прооперированных по поводу рака поджелудочной железы в период с 2004 по 2013 г. [217]. Наилучшая выживаемость выявлена в группах пациентов, получавших адъювантную химиотерапию или адъювантную химиотерапию с химиолучевой терапией. При этом преимущество добавления ХЛТ показало у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или с положительными краями резекции.

Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) в 2019 году представило руководство по лучевой терапии рака поджелудочной железы [133].

Так, при выявлении резектабельной опухоли ASTRO даёт условную рекомендацию проведения адъювантной традиционной лучевой терапии пациентам с клиническими признаками высокого риска, такими как поражение лимфоузлов или наличие опухолевых клеток по краю резекции. Из-за ограниченных данных адъювантная СТЛТ тела рекомендуется для применения только в исследованиях или для многоучрежденческих программ.

Применение СТЛТ и химиотерапии, показавшей значительный потенциал при МРРПЖЖ, в настоящее время исследуется для адъювантной терапии.

Rwigema J.C. и соавторы доложили о 12 больных после резекции с положительной границей. В первый год отсутствие локального прогрессирования после СТЛТ составило 70,7% и однолетняя общая выживаемость составляла 81,8%. Была достигнута средняя общая выживаемость 20,6 месяцев [173]. Авторы впоследствии провели исследование, в котором у прооперированных 24 пациентов наблюдались близкие или положительные границы, этим пациентам была проведена СТЛТ на ложе удаленной опухоли. В первый год отсутствие локального прогрессирования составило 66%, а однолетняя выживаемость составила 80,4%, при этом средняя общая выживаемость составила 26,7 месяца. Ни у одного из пациентов не были выявлены лучевые повреждения 3 и более степени.

Первые результаты проспективного исследования адъювантной стереотаксической лучевой терапии опубликовали Bernard M.E. и соавторы [44]. Пациенты, включённые в исследование, имели положительный или близкий край после резекции, 49 пациентов получили или неoadъювантную, или адъювантную химиотерапию. Всем пациентам проведена СТЛТ в адъювантном режиме СОД 36 Гр за 3 фракции. Медиана общей выживаемости составила 23,7 месяца. Локальная выживаемость без прогрессирования заболевания через 1 и 2 года составила 85% и 77% соответственно. Общая выживаемость без метастазирования составила 57% и 49% через 1 и 2 года соответственно. Радиационная токсичность 3 степени составила всего 4,1%.

Адъювантная СТЛТ является безопасным и выполнимым вариантом для пациентов с раком поджелудочной железы с положительными краями после резекции. СТЛТ, по-видимому, улучшает местный контроль без отрицательного влияния на качество жизни. Потребуется дальнейшие проспективные исследования, чтобы можно было внедрить этот метод в других учреждениях.

### **1.2.12. Повторная стереотаксическая лучевая терапия при рецидивах рака поджелудочной железы после предшествующей стандартной химиолучевой терапии**

Ретроспективное исследование повторного облучения с применением СТЛТ для изолированных локальных рецидивов или прогрессирующего РПЖЖ после предварительной традиционной ХЛТ было выполнено Wild А.Т. и соавторами в 2013г. [215]. В исследование были включены 18 пациентов, у которых после ХЛТ был выявлен локальный рецидив заболевания в ложе удаленной опухоли. СТЛТ проводилась за 5 фракций, СОД 25 Гр. В первый год локальный контроль был достигнут за 6 месяцев у 14 из 18 пациентов (78%) и у 5 из 8 (62%) за 12 месяцев при средней общей выживаемости 8,8 месяцев с момента проведения СТЛТ. Эффективность была достигнута у 57% больных. У 5 пациентов были выявлены острые лучевые повреждения 2 степени, острые повреждения 3 степени не наблюдались. У одного пациента (6%) была выявлена поздняя токсичность 3 степени в виде тонкокишечной непроходимости. Несмотря на то, что существуют ограниченные варианты лечения для изолированных локальных рецидивов РПЖЖ после ХЛТ, повторное облучение с использованием СТЛТ оказывается безопасным и разумным вариантом в отдельных случаях.

В настоящее время остается много вопросов: такие как величина оптимальной предписанной дозы, оптимизация фракционирования, контроль за движением опухоли, дозиметрические ограничения на органы риска при СТЛТ и оптимальная последовательность химиотерапии и лучевой терапии.

Невзирая на перечисленные сложности, СТЛТ имеет значительную привлекательность, как возможный метод лечения больных РПЖЖ. У пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли, СТЛТ является неинвазивным методом обеспечения локального контроля опухоли и представляет возможность безопасно подвести высокую дозу к опухоли с соблюдением приемлемых показателей токсичности.

Считаем, что при решении данных непростых вопросов СТЛТ окажется эффективной новой технологией при лечении РПЖЖ.

### 1.3. Токсические реакции и пути их снижения

При проведении лучевой терапии отмечаются общие и местные лучевые повреждения. Общие реакции являются ранними изменениями. Местные лучевые повреждения в области локального облучения делят на ранние и поздние. Условно к ранним лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и в течение 100 дней после ее окончания. Радиобиологическое обоснование этих сроков включает время, необходимое для восстановления сублетальных повреждений. Лучевые повреждения, которые появляются позже 3 месяцев, часто спустя многие годы после лучевой терапии, называют поздними или отдалёнными последствиями облучения [15].

Уровень необходимых туморицидных доз зачастую превышает уровень толерантности окружающих опухоль тканей и органов (Приложение 1).

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина и мощность поглощённой дозы, режим фракционирования дозы, объём облучаемых здоровых тканей, исходное состояние организма.

Увеличение суммарной дозы ведет к увеличению риска лучевых повреждений. Мощность дозы также прямо (но не линейной зависимостью) связана с вероятностью возникновения поздних повреждений. Режим фракционирования существенно влияет на прогноз лучевых повреждений. Снижение разовой дозы, суточное дробление дозы, использование расщеплённых курсов облучения уменьшают появление поздних лучевых повреждений. Сопутствующие заболевания, которые сопровождаются ухудшением трофических процессов в тканях, такие как сахарный диабет, анемия, а также хронические воспалительные процессы в органах, попадающих в зону облучения, значительно увеличивают риск лучевых повреждений.

В настоящее время наиболее полной считается классификация Радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской

организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORG, 1995) (Приложение 3).

Лучевая терапия РПЖЖ всегда сложна из-за близости здоровых органов, особенно желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки [71]. Получение высоких доз этими структурами может привести к таким осложнениям, как язвы и кровотечения, непроходимость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стриктуры и перфорации. Тошнота и рвота могут возникнуть сразу или в течение нескольких часов после облучения желудка и/или тонкой кишки. Лучевые повреждения желудка варьируют от ограниченного воспаления слизистой оболочки до образования жизненно опасных язв и кровотечений. Лучевой мукозит тонкой кишки может выражаться в виде диареи и судорог. Через несколько недель или месяцев после облучения может проявиться поздняя непроходимость кишечника, что иногда требует неотложного хирургического вмешательства. Хронические повреждения тонкой кишки могут включать постоянную диарею, язвы, свищи, перфорации и кровотечения.

Большинство опубликованных клинических данных включают данные для стандартного фракционирования. Интерес к стереотаксическому облучению тела поднял вопрос о том, насколько данные, полученные при малой РОД применимы к СТЛТ, где РОД в опухоли значительно выше.

В исследовании Koong A.C. и соавторами были показаны результаты лечения 16 больных с МРРПЖЖ, получавших одновременно 5 – ФУ и ЛТ до 45 Гр при РОД 1,8 Гр, а затем дополнительно однократную СТЛТ в дозе 25 Гр [116]. У двух пациентов (12,5%) развились язвы ДПК через 4 – 6 месяцев и позже.

В исследовании Chang D.T. и соавторов [60] крупной когорты из 77 пациентов, которые получили 25 Гр за одну фракцию СТЛТ (16 из них получили также 45 Гр ДЛТ) использовали следующие ограничения: для желудка менее 4% объёма может получить дозу больше 22,5Гр, а 50% - изодоза не должна достигать противоположной стенки. Для двенадцатиперстной кишки менее 5% объёма получили дозу больше 22,5 Гр, и около 50% получили больше 12,5Гр, опять же не позволяя, чтобы 50% - изодоза достигла противоположной стенки. При таких

ограничениях получена частота 9% повреждений желудка или двенадцатиперстной кишки.

Исследователи Hoyer M. et. al. наблюдали более высокий уровень токсичности после СТЛТ (45 Гр за 3 фракции) у больных РПЖЖ: у 4 из 22 пациентов были тяжёлые мукозиты или язвы желудка и ДПК, а у 1 из 22 выявили перфорацию желудка. Высокий уровень токсичности, вероятно, объясняется тем, что объем части желудка (136 см<sup>3</sup>), получившей среднюю дозу более 30 Гр, был заметно выше, чем в других исследованиях[99].

Murphy J.D. и соавторы [144] оценивали 73 неоперабельных РПЖЖ пациентов, которые получили 25 Гр за 1 фракцию. Ранние лучевые реакции для двенадцатиперстной кишки 2 степени или выше наблюдались у 12 пациентов (16%); через 6 и 12 месяцев лучевые реакции двенадцатиперстной кишки наблюдались у 11% и 29% пациентов соответственно. Дозиметрическая оценка планов показала зависимость лучевых реакций от объёмов ДПК, получивших 15 Гр, 20Гр (из 25Гр) и максимумом дозы, таким образом, необходимо минимизировать объём двенадцатиперстной кишки, получающей высокие дозы. Важность ограничения высоких доз для ограниченных объёмов подтверждается в датском испытании фазы II, в котором сообщается о поздних лучевых реакциях для ЖКТ 2 степени и выше в 64% случаев при достижении СОД 45 Гр за 3 фракции на опухоль поджелудочной железы[99].

Исследование, проведенное в Южной Корее [111], оценивает поздние лучевые реакции для желудочно-кишечного тракта после СТЛТ для абдоминальных и тазовых злокачественных новообразований, которым были предписаны средние дозы 45 Гр за 3 фракции. Использовались отступы 2-4 мм от GTV к PTV. Авторы сообщили о тяжёлой гастродуоденальной токсичности для 6 из 40 больных (15%) и тяжёлой кишечной токсичности для 6 из 55 пациентов (11%) в двух отдельных группах. Максимальные дозы для желудка или двенадцатиперстной кишки составили 35 Гр. и 38 Гр., при этом они связаны с 5% и 10% вероятностями тяжелой гастродуоденальной токсичности, соответственно. Значительно более низкие лучевые реакции наблюдаются в том случае, когда

объём желудка, получивший 25 Гр  $\leq 20$ мл (4% против 50%). Их данные также предполагают, что степень лучевых реакций снижается, если лечение проводилось не в течение 3 дней подряд, а за 4-8 дней. Потенциальное преимущество непоследовательных сеансов СТЛТ требует дальнейшей оценки.

В то же время необходимо отметить, что вероятность тяжёлых лучевых повреждений ЖКТ при СТЛТ МРРПЖЖ может быть невысокой. Например, 33 Гр за 5 последовательных фракций хорошо переносится в перспективной оценке СТЛТ для МРРПЖЖ с последующим наблюдением в течение 13,9 месяцев (острая и поздняя токсичность ЖКТ  $\geq 2$  степени составила 2% и 11%, соответственно) [96]. В долгосрочных результатах 5-фракционной СТЛТ для МРРПЖЖ из онкологического центра Моффитт также обнаружилось низкие показатели токсичности в течение 14 месяцев [134]. Использование 5 фракций может также уменьшить клиническую токсичность по сравнению с использованием меньшего количества фракций. Как упоминалось ранее, сравнение из университета Стэнфорда единичной фракции по сравнению с 5-фракционной СТЛТ для РПЖЖ показало, что фракционированное СТЛТ было связано с заметно более низкими показателями 12-месячного ЖКТ токсичности, выше 3 степени (5,6% против 12,3%).

Бруннер и его коллеги [53], анализируя 20 исследований, которые включали в общей сложности 721 пациент, обнаружили, что острая токсичность выше 3 степени наблюдалась чрезвычайно редко. Поздняя токсичность выше 3 степени также встречалась редко, и в большинстве рассмотренных исследований составила менее 10%. Более высокая СОД коррелировала с ростом числа случаев поздней ЖКТ токсичности: использование биологически эквивалентной дозы в 2 Гр. (5% вероятности поздней токсичности 2 и 3 степени были связаны с применяемыми дозами 65 и 80 Гр., соответственно).

#### **1.4.Рекомендуемые ограничения дозы и объёма облучения при стереотаксической лучевой терапии для критических органов**

В настоящее время для СТЛТ МРРПЖЖ объём желудка, получивший дозу свыше 22,5 Гр, должен быть сведён к минимуму, а в идеале ограничен объёмом менее 4% от объёма органа, или примерно до 5 см<sup>3</sup> при максимальной дозе в точке менее 30 Гр для трёх фракций СТЛТ.

Абсолютный объём тонкого кишечника, получающий дозу свыше 15 Гр, следует поддерживать по возможности менее 120 см<sup>3</sup>, чтобы свести к минимуму тяжёлые ранние осложнения, если очерчивать только контуры самой петли кишечника. Альтернативно, если очерчивать весь объём перитонеального пространства, в котором тонкая кишка может двигаться, то объём, получающий свыше 45 Гр, должен быть менее 195 см<sup>3</sup>, когда это возможно. Такое ограничение, вероятно, также снизит риск поздних повреждений, хотя это соотношение ещё не установлено. Объём тонкой кишки, получающий более высокие дозы, следует свести к минимуму. Для СТЛТ, объём тонкого кишечника, получающий свыше 12,5 Гр за одну фракцию, в идеале должен быть менее 30 см<sup>3</sup>, чтобы избежать облучения окружающих тканей более высокой дозой, а для режимов в 3 – 5 фракций, максимальная доза в точке должна быть ниже 30Гр [13].

#### **1.5. Выводы**

В настоящее время около 40% пациентов с РПЖЖ имеют местнораспространённое заболевание. У прооперированных пациентов вероятность местных рецидивов высока в диапазоне 20-60%, а рецидивирующие поражения часто неоперабельны. Традиционно комбинация химиотерапии и лучевой терапии является оптимальным терапевтическим вариантом для пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, позволяющим контролировать местное заболевание.

В то же время лучевая терапия в режиме классического фракционирования дозы излучения длительна и тяжело переносится пациентами. СТЛТ в режиме гипофракционирования дозы излучения имеет значительную привлекательность,

как возможный метод лечения пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли. В настоящее время остаётся множество вопросов, такие как: величина оптимальной предписанной дозы, оптимизация фракционирования, контроль за движением опухоли, дозиметрические ограничения на органы риска при СТЛТ.

Считаем, что при решении данных непростых вопросов СТЛТ окажется эффективной новой технологией при лечении МРРПЖЖ, которая позволит эффективно контролировать местное заболевание и улучшить качество жизни пациентов, купировать и предотвратить болевой синдром.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Общая часть**

В программу исследования были включены 103 больных, из которых 77 больных имели местнораспространённый рак поджелудочной железы, 26 пациентов были с рецидивным раком поджелудочной железы после различных радикальных хирургических вмешательств на поджелудочной железе, получивших в планах комплексного лечения лучевую терапию в режиме классического фракционирования или стереотаксическую лучевую терапию. Работа состоит из ретроспективной части исследования и проспективной контролируемой. Проведён анализ амбулаторных карт, историй болезни, технологических карт лучевой терапии пациентов.

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. В исследование вошли больные местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, находившиеся на лечении в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2000 – 2015гг. включительно.

Для решения задач исследования были применены следующие критерии отбора пациентов для исследования.

#### **2.1.1. Критерии включения**

1. Возраст больных старше 18 лет.
2. Гистологически или цитологически верифицированный диагноз рака поджелудочной железы без отдалённых метастазов (M0).
3. Опухолевый процесс должен быть неоперабельным.
4. Размер новообразования до 6,0 см, объёмом до 100 см<sup>3</sup> при выполнении условий соблюдения толерантности здоровых органов (печени, полых органов желудочно-кишечного тракта, почек, спинного мозга).
5. Общее состояние по шкале ECOG не более 2 баллов (Приложение 5).

6. Адекватная функция костного мозга, выраженная в следующих показателях периферической крови: количество нейтрофилов  $\geq 1500 \times 10^6/\text{л}$ , тромбоцитов  $\geq 100000 \times 10^6/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 90$  г/л.

### **2.1.2. Критерии исключения**

1. Наличие отдалённых метастазов.
2. Прорастание опухоли поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку.
3. Нарушение функции печени (увеличение концентрации билирубина, АлАТ, АсАТ больше, чем в 2 раза верхней границы нормы). Почечная недостаточность (креатинин  $> 115$  ммоль/л).
4. Тяжёлые конкурирующие системные заболевания.
5. Наличие ВИЧ, сифилиса или активных форм гепатитов В или С.

### **2.1.3. Диагностика пациентов до начала лучевой терапии**

До начала лучевой терапии всем больным проводилось полное обследование: тщательно собранный анамнез с оценкой клинических симптомов заболевания, их длительность и особенность развития, данных гистологического исследования, уровня онкомаркеров (СА19-9), КТ и/или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография и/или КТ органов грудной клетки, УЗИ малого таза или КТ/МРТ малого таза для женщин, ЭКГ, физикальный осмотр.

ПЭТ/КТ исследование проводилось у пациентов проспективной группы. На основании данных диагностического обследования уточнялась исходная локализация опухоли, распространённость опухолевого процесса, состояние регионарных лимфатических узлов, наличие отдалённых метастазов.

### **2.1.4. Параметры оценки эффективности лечения и методы статистического анализа результатов исследования**

При оценке эффективности проводимой терапии использовались следующие параметры: общая выживаемость, локальный контроль, клинический

ответ опухоли, оценка выраженности болевого синдрома, ранние и поздние токсические реакции. Последующее наблюдение: контрольное обследование проводилось каждые 3 месяца в течение первого года, далее каждые 6 месяцев в течение 3 лет и включало в себя - КТ грудной клетки, МРТ или КТ брюшной полости, ФГДС, определение уровня онкомаркёров в крови – СА19-9, клинические и биохимические анализы крови.

Ответ опухоли оценивался по системе RECIST 1.1 (Приложение 1).

Ранние и поздние лучевые повреждения после проведенного лечения оценивались в сроки контрольных обследований пациентов по критериям токсичности EORTC/RTOG (Приложения 3-4).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Оценка достоверности различий в результатах проведенного лечения групп I и II проводилась с использованием критерия Хи-квадрата с поправкой Йейтса, использовались таблицы сопряжённости с точным критерием Фишера - односторонним и двухсторонним. Определение достоверности средних различий производилось при помощи t-критерий Стьюдента с 2-х сторонней доверительной вероятностью совпадения. Оценка показателей общей выживаемости проводилась методом Kaplan-Meier. Различия в показателях выживаемости считались достоверными при  $p < 0,05$ . В ходе проведенного статистического анализа все различия в результатах лечения были статистически достоверны.

## **2.2.Общая характеристика клинического материала.**

В исследование включены 103 больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы, получивших лучевую терапию в составе комплексного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период 2000 – 2015гг. Оценка распространённости процесса проведена с использованием классификации по стадиям и системе TNM (7-е издание, 2010г.). Средний возраст больных 60 лет.

Пациенты, включённые в исследование, были разделены на две основные группы. В первую группу вошли пациенты с местнораспространённым раком поджелудочной железы (n=77). Во вторую группу вошли пациенты с рецидивным раком поджелудочной железы (n=26). Две основные группы были разделены на 2 подгруппы, сравнимые по схеме проводимой лучевой терапии: 1а (n=37) и 2а (n=15) получили ЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр., 5 раз в неделю, СОД 54-60 Гр.); 1б (n=40) и 2б (n=11) получили стереотаксическую лучевую терапию в режиме гипofракционирования (РОД 7,5 Гр., 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр.).

Всем пациентам ЛТ проводилась в составе комплексного лечения после окончания курсов полихимиотерапии. Количество курсов проведенной полихимиотерапии колебалось в пределах 2-12, среднее значение – 7. Химиотерапия по схемам (гемцитабин, фторурацил) была проведена 69 больным (67%). Полихимиотерапия по схеме FOLFIRINOX была проведена 34 больным (33%).

Группы пациентов охарактеризованы по полу, возрасту, распространённости процесса, статусу ECOG, уровню СА-19-9, проведенной химиотерапии. Подгруппы 1а и 2а - архивный материал, подгруппы 1б и 2б - проспективный.

**Таблица 1** — Клиническая характеристика больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы (группа 1, n=77).

Схема лечения		1а подгруппа (ЛТ в режиме классического фракционирования)	1б подгруппа (ЛТ в режиме гипofракционирования)	Всего	Р
<b>Число больных</b>		37	40	77	
<b>Пол</b>	<b>м</b>	23 (62%)	26 (65%)	49 (63,6%)	0,79(> 0,05)
	<b>ж</b>	14 (38%)	14 (35%)	28 (36,4%)	

Возраст, годы	45-59	19 (51,3%)	20 (50%)	39 (50,6%)	0,85(>0,05)
	60-74	15 (40,5%)	17 (42,5%)	32 (41,5%)	
	75-90	3 (8,2%)	3 (7,5%)	6 (7,9%)	
Медиана возраста, годы		58	61		59,5
Статус ECOG	1	9 (24,3%)	11 (27,5%)	20 (26%)	0,75(>0,05)
	2	28 (75,7%)	29 (72,5%)	57 (74%)	
Стадия заболевания	IIa	6 (16,2%)	7 (17,5%)	13 (16,9%)	0,71(>0,05)
	IIb	8 (21,6%)	10 (25%)	18 (23,4%)	
	III	23 (62,2%)	23 (57,5%)	46 (59,7%)	
Локализация первичной опухоли	головка	22 (59,5%)	29 (72,5%)	51 (66,2%)	0,07(>0,05)
	тело	5 (13,5%)	7 (17,5%)	12 (15,6%)	
	Тело и хвост	7 (18,9%)	2 (5%)	9 (11,7%)	
	Головка и тело	3 (8,1%)	2 (5%)	5 (6,5%)	
Степень дифференцировки аденокарциномы	Низкая	2(5%)	2(5%)	4 (5,2%)	0,67 (>0,05)
	умеренная	23(62 %)	27 (67,5%)	50 (64,9%)	
	высокая	12(33%)	11(27,5%)	23 (29,9%)	
Уровень са 19-9	До 40	6 (16,2%)	10 (25%)	16 (20,8%)	0,22 (>0,05)
	От 40 до 100	20 (54,1%)	18 (45%)	38 (49,4%)	
	От 100 до 500	11 (29,7%)	12 (30%)	23 (29,8%)	
Схемы ПХТ	FOLFIRIN ОХ	10 (27%)	18 (45%)	28(36,36%)	0,1(>0,05)
	Гемцитабин	13 (35%)	12 (30%)	25(32,46%)	
	5 - ФУ	14(38%)	10 (25%)	24 (31,1%)	

**Таблица 2** – Клиническая характеристика больных с рецидивным раком поджелудочной железы (группа 2, n=26).

Схема лечения		2а подгруппа (ЛТ в режиме классического фракционирования)	2б подгруппа (ЛТ в режиме гипофракционирования)	всего	р
Число больных		15	11	26	
Пол	м	7 (46,7%)	5 (45,4%)	12 (46%)	0,95(>0,05 )
	ж	8 (53,3%)	6 (54,6%)	14 (54%)	
Возраст, годы	45-59	6 (40%)	5 (45,5%)	11 (42,3%)	0,54(>0,05 )
	60-74	7 (46,7%)	5 (45,5%)	12 (46,2%)	
	75-90	2 (13,3%)	1 (9%)	3 (11,5%)	
Медиана		57	61		59
Статус ECOG	1	5 (33,4%)	4 (36,4%)	9 (34,6%)	0,87(>0,05 )
	2	10 (66,6%)	7 (63,6%)	17 (65,4%)	
Исходная стадия заболевания	Па	4 (26,7%)	3 (27,3%)	7 (27%)	0,54(>0,05 )
	Пб	6 (40%)	5 (45,4%)	11 (42,3%)	
	Пг	5 (33,3%)	3 (27,3%)	8 (30,7%)	
Локализация первичной опухоли	головка	13 (86,7%)	7 (63,63%)	20 (76,9%)	0,35(>0,05 )
	тело	0	3 (27,27%)	3 (11,5%)	
	Тело и хвост	2 (13,3%)	1 (9,09%)	3 (11,5%)	
	Головка и тело	0	0	0 (0%)	
Степень дифференцировки аденокарциномы	Низкая	2 (13,3%)	1 (9,1%)	3 (11,5%)	0,49 (>0,05)
	умеренная	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	
	высокая	10 (66,7%)	7 (63,6%)	17 (25,4%)	

Уровень СА 19-9	До 40	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	0,5(>0,05)
	От 40 до 100	8 (53,3%)	5 (45,5%)	13 (50%)	
	От 100 до 500	4 (26,7%)	3 (27,3%)	7 (26,9%)	
Схемы ПХТ	FOLFIRINOX	3 (20%)	3 (27,3%)	6 (23,1%)	0,5(>0,05)
	Гемцитабин	5 (33,3%)	3 (27,2%)	8 (30,7%)	
	5 - ФУ	7 (46,6%)	5 (45,5%)	12(46,2%)	

Клиническая характеристика больных по группам исследования представлена в таблице 1,2, из которой следует, что среди больных первой группы преобладают мужчины – 49 (63,6%), женщин было- 28 (36,4%), во второй группе мужчин - 12 (46%) и женщин - 14 (54%).

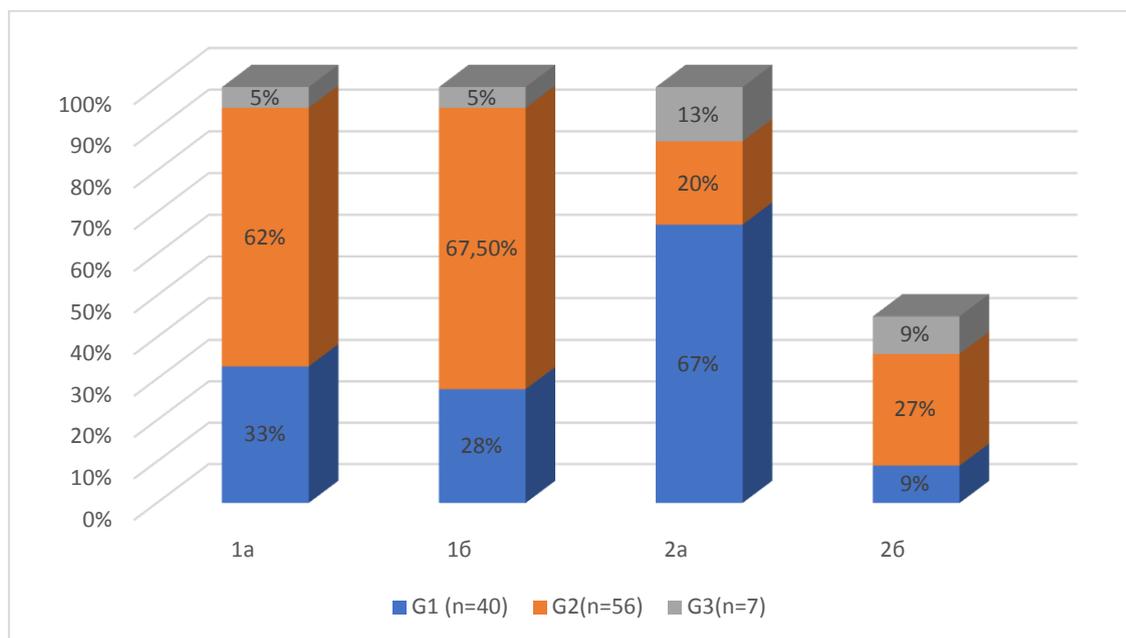
Из них в 1а группе было мужчин – 23 (62%), женщин – 14 (38%), в 1б группе мужчин – 26 (65%), женщин – 14 (35%), в 2а группе мужчин - 7 (46,7%), женщин - 8 (53,3%), в 2б группе мужчин - 5 (45,4%), женщин 6 (54,6%).

Подавляющее число пациентов первой группы было с III стадией – 46 человек (59,7%), с IIa и IIb стадией составили соответственно 13 (16,9%) и 18 (23,4%). Из них в 1а группе с III стадией отмечено 23 пациента (62,2%), с IIa стадией 6 пациентов (16,2%), с IIb стадией 8 пациентов (21,6%). В 1б подгруппе также преобладала III стадия процесса – 23 пациента (57,5%), а IIa и IIb стадия распределились соответственно 7 пациентов (17,5%) и 10 пациентов (25%).

Вторая группа - это пациенты с рецидивной опухолью. По нашим данным, рецидивы возникали с одинаковой частотой, как у пациентов с первичной III стадией процесса в 30,7% случаев, так и у пациентов IIa стадии в 27% случаях и IIb стадии в 42,3% случаях и не зависели от размеров первичной опухоли и локализации опухоли в отделах поджелудочной железы.

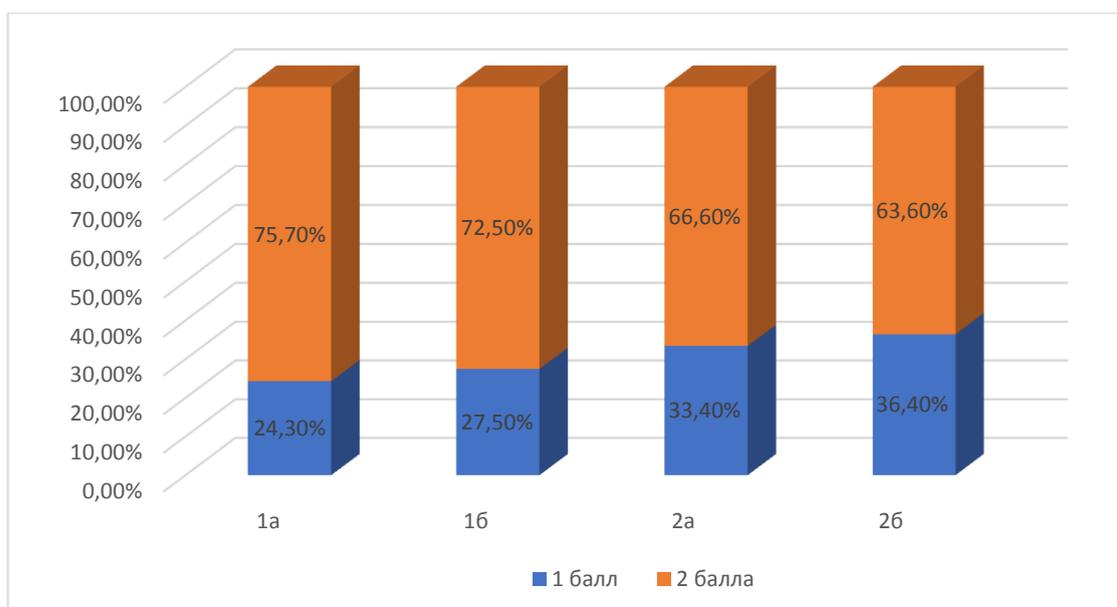
Данные таблицы 1 и 2 свидетельствуют, что пациенты 1 и 2 группы чаще всего встречались в возрасте 45 – 59 лет в 50,6% (1 группа), 42,3% (2 группа) и в 60 – 74 года в 41,5%(1 группа), 46,2% (2 группа). В то же время, встречаемость пациентов в возрасте 75 – 90 лет составила только 7,9% в 1 группе и 11,5% во 2

группе. Медиана возраста в 1а группе составила 58 лет, в 1б группе - 61 год и во 2а группе - 57 лет, во 2б группе - 61год.



**Рисунок 1**– Степень дифференцировки аденокарциномы в подгруппах 1а, 1б, 2а, 2б.

У всех пациентов диагноз был подтверждён до начала лечения морфологическим исследованием. Из рисунка 1 видно, что в наших наблюдениях преобладала аденокарцинома с умеренной и высокой степенью дифференцировки. Так, в 1 группе у 61 пациента (81,8%) отмечалась умеренная и высокая степень дифференцировки, низкая только у 4 пациентов (5,2%), во 2 группе у 23 пациентов (88,5%) и у 3 (11,5%) соответственно.



**Рисунок 2** - Распределение больных в группах по статусу ECOG.

По шкале ECOG все больные были оценены не выше 2 баллов, но в обеих группах чаще встречались пациенты с оценкой 2 балла: в 1а и в 1б подгруппах в 75,7% и в 72,5% соответственно, и во 2а и 2б подгруппах в 66,6% и 63,6% соответственно.

Частота поражения злокачественным новообразованием различных анатомических отделов поджелудочной железы в различных литературных источниках оценивается по-разному. Существует мнение, что наиболее часто поражается головка поджелудочной железы, реже поражается тело и хвост.

По нашим данным (Таблица 1), изолированное поражение головки поджелудочной железы встречалось в 1 группе в 66,2% случаев, тела – 15,6%, изолированного поражения хвоста в наших наблюдениях не отмечено. У 18,2 % опухоль распространялась на несколько отделов. Во 2 группе (Таблица 2) поражение головки поджелудочной железы в 76,9%, тела в 11,5%, у 11,5% опухоль распространялась на несколько отделов.

В комплексном лечении больных в I группе (с местнораспространенным раком поджелудочной железы) (Таблица 1) схема полихимиотерапии FOLFIRINOX использовалась чаще в 1б подгруппе - 18 пациентов (45%), по сравнению с 1а у 10 (27%). Схема химиотерапии с 5-фторурацилом применялась

чаще в 1а подгруппе у 4 человек (38%), по сравнению с 1б подгруппой у 10 (25%). Схемы химиотерапии с использованием гемцитабина применяли с одинаковой частотой в 1а и 1б подгруппе у 13 (35%) и 12 (30%) соответственно. Во II группе с рецидивным раком поджелудочной железы (Таблица 2) использование схем лекарственного лечения распределилось следующим образом: схема полихимиотерапии FOLFIRINOX в 2а подгруппе у 3 человек (20%), в 2б у 3 (27,3%); гемцитабин применялся у 5 (33,3%) в 2а подгруппе и у 3 (27,2%) в 2б подгруппе; 5-фторурацил у 7 (46,6) в 2а и у 5 (45,5%) в 2б подгруппах.

Высокий уровень СА 19-9 (более 100) (Таблица 1,2) встретился у 23 человек (29,8%) из I группы, во II группе у 7 (26,9%). Высокий уровень СА 19-9 был распределён следующим образом: 11 (29,7%) в 1а подгруппе и 12 (30%) в 1б подгруппе, в 2а подгруппе у 4 (26,7%) и в 2б у 3 (27,3%). Чаще всего встречался средний уровень СА 19-9 (от 40 до 100): в I группе у 38 человек (49,4%) - 1а- 20 (54,1%), 1б-18 (45%); во II группе у 13 (50%) - 2а у 8 (53,3%) и во 2б у (45,5%).

Для определения динамики выраженности болевого синдрома все пациенты проспективной группы заполняли специально разработанную анкету - перед началом курса лучевой терапии, в процессе проведения и на момент окончания (Приложение б). Пациентам ретроспективной группы динамика выраженности болевого синдрома оценивалась по записям в историях болезни, картах дневного стационара и амбулаторной карте пациента.

**Таблица 3** – Наличие болевого синдрома у больных местнораспространенными рецидивным раком поджелудочной железы до начала ЛТ по шкале вербальных оценок (ШВО).

	1 группа (n=77)		2 группа (n=26)	
	Ia (n=37)	Iб (n=40)	IIa (n=15)	IIб (n=11)
0 баллов — боли нет	8 (21,6%)	8 (20%)	4 (26,6%)	2 (18,2%)
1 балл — слабая боль	4 (10,8%)	5 (12,5%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)
2 балла — боль умеренная	20 (54%)	21 (52,5%)	7 (46,8%)	5 (45,4%)

3 балла — боль сильная	5 (13,5%)	6 (15%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)
4 балла — нестерпимая, самая сильная боль	0	0	0	0
P	0,97 (> 0,05)		0,81 (> 0,05)	

При анализе болевого синдрома перед началом лучевой терапии (Таблица 3) в большинстве случаев отмечалась умеренная боль (2 балла по ШВО), 54% в 1а подгруппе, 52,5% в 1б подгруппе и у 46,8% во 2а, 45,4% в 2б подгруппах. Слабая боль (1 балл по ШВО) была отмечена только у 10,8% и 12,5% пациентов в 1а и 1б подгруппах, в 2а и 2б подгруппах в 13,3% и 18,2% случаев. Сильная боль (3 балла по ШВО) выявлялась у 13,5% и 15% пациентов в 1а и 1б подгруппах соответственно и в 13,3% и 18,2% случаев в 2а и 2б подгруппах соответственно. При этом в 1а и 1б подгруппах у 8 (21,6%) и у 8 (20%) пациентов болевой синдром по ШВО отсутствовал. Во 2а и 2б подгруппах у 4 (26,6%) и 2 (18,2%) пациентов соответственно.

### 2.3. Методы лечения

Всем пациентам было проведено комплексное лечение, составной частью которого была современная лучевая терапия, в режиме 3DCRT.

#### 2.3.1. Лучевая терапия

В наших наблюдениях всем больным в плане комплексного лечения проводилась дистанционная лучевая терапия. Пациентам подгрупп 1а и 2а лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях PhilipsSL-20, VarianClinac 2100 с энергией фотонного излучения 6-18МэВ с применением трехмерного планирования, РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 54-60 Гр (классическое

фракционирование). Пациентам подгрупп 1б и 2б лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях VarianClinac 2100, 2300с энергией 6-18 МэВ по технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности IMRT, динамическими арками VMAT, RapidArc, РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр (гипофракционирование). Верификация плана ДЛТ проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке. При классическом фракционировании в объём облучения включалась вся поджелудочная железа и зоны регионарного лимфооттока вне зависимости от их поражения. При гипофракционной стереотаксической лучевой терапии объём облучения определялся локализацией и распространённостью процесса и включал только опухолевое поражение: первичную опухоль поджелудочной железы и патологических лимфатических узлов.

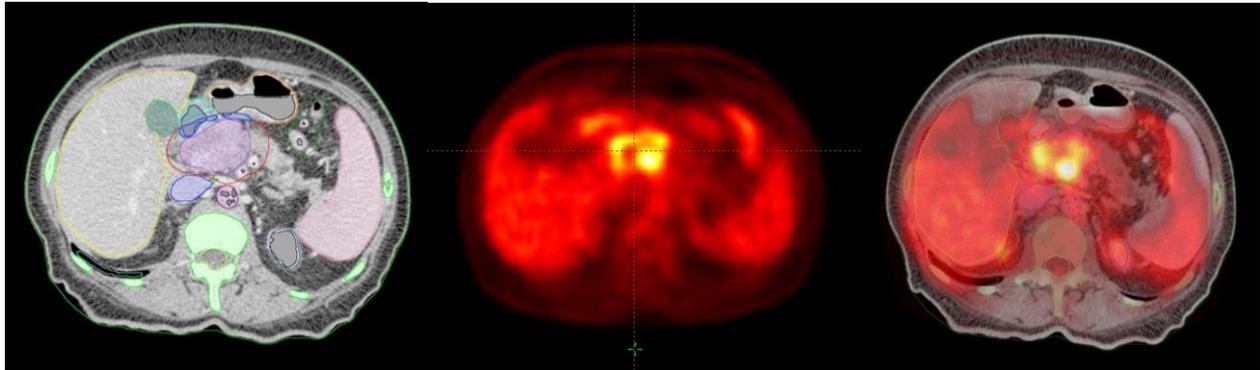
### **2.3.2. Этап предлучевой подготовки больных**

Одним из этапов лучевой терапии являлась предлучевая подготовка.

Всем пациентам в рамках предлучевой подготовки проводилась КТ в положении на спине с шагом сканирования 3 мм. Границами зон сканирования являлись позвонки от Th5-Th6 до L5. Положение пациента при проведении КТ полностью воспроизводилось во время всех сеансов лучевого лечения.

Пациентам подгрупп стереотаксической гипофракционной ЛТ нами впервые при проведении предлучевой подготовки с целью более чёткой визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки было проведено одновременное контрастирование per os раствором йодсодержащего контраста и внутривенного контрастирования (омнипак). За 10 минут до КТ - исследования пациент принимал per os раствор йодированного контраста (4 мл урографина растворялось в 200 мл воды). Непосредственно при выполнении КТ-исследования внутривенный контраст (омнипак) в количестве 100 мл вводился внутривенно. Для лучшей визуализации опухоли поджелудочной железы и оконтуривания мишени выбиралась венозная фаза наполнения сосудов.

Во время предлучевой подготовки и проведения сеансов лечения использовалась система контроля дыхательных движений (пациент задерживал дыхание на вдохе под контролем системы RPM (Real – timePositionManagement)). В качестве фиксирующего приспособления при проведении КТ и лучевой терапии использовался индивидуальный вакуумный матрац.

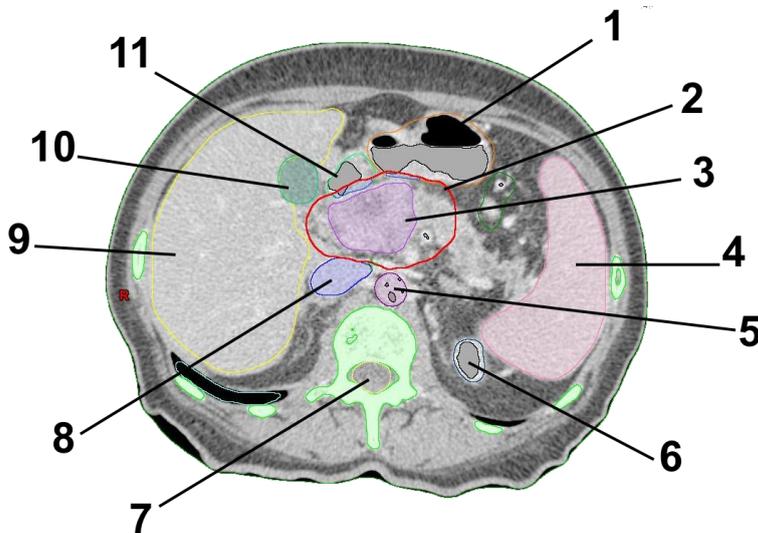


А

Б

В

**Рисунок 3** - Объединение изображений ПЭТ/КТ с КТ-топометрией. А - КТ топометрия, Б – ПЭТ/КТ, В - результат объединения изображений КТ и ПЭТ/КТ.



**Рисунок 4** - Пример оконтуривания

1 - Желудок 2 - PTV 3 - CTV 4 - Селезёнка 5 - Аорта 6 - Левая почка 7 - Спинной мозг  
8 - Нижняя полая вена 9 - Печень 10 - Желчный пузырь 11 - Двенадцатиперстная кишка

### 2.3.3. Определение объёмов облучения

При планировании ЛТ были выделены 3 объёма облучения и ограничения на критические органы согласно протоколу Международной комиссии по

радиационным единицам и измерениям (ICRU 62, 83).

GTV - (Gross Tumor Volume) - макроскопический объём опухоли включал только опухоль в поджелудочной железе, определяемую по данным КТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, и видимые поражённые лимфатические узлы.

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объём мишени, в случае стереотаксической гипофракционной ЛТ совпадал с GTV. Зона регионарного лимфоттока включалась нами в CTV только в случае поражённых лимфатических узлов, выявленных на этапе диагностического обследования. В этом основное отличие от определения объёмов облучения при классической ЛТ, где в CTV всегда включаются зоны регионарного лимфоттока вне зависимости от видимого поражения.

PTV (Planning Treatment Volume) - планируемый объём мишени — включал CTV с добавлением дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании больного, подвижностью поджелудочной железы в зависимости от фазы дыхания, от наполнения и движения кишечника, с особенностями оборудования и с учетом погрешностей при укладках пациента. Отступы на PTV составили от 5 до 13 мм по разным направлениям.

Поджелудочная железа обладает наибольшей подвижностью в кранио-каудальном направлении: по нашим данным поджелудочная железа может смещаться на 11-13 мм. Подвижность в латеральном и медиальном направлениях составляет 5-10 мм.

OAR (Organ at Risk) – органы риска. В случае проведения лучевого лечения больных раком поджелудочной железы органами риска являются двенадцатиперстная кишка, желудок, тонкий кишечник, почки, печень, спинной мозг.

При оконтуривании мы обращали особое внимание на расстояние между PTV и органами риска (желудком и двенадцатиперстной кишкой). В случае тесного прилегания опухоли к критическим органам, особенно

двенадцатиперстной кишке, мы считали необходимым сокращать объём РТВ за пределами СТВ в этом направлении.

### 2.3.4. Физико-дозиметрическое планирование

До 2010 года в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России у больных с раком поджелудочной железы (группы 1а и 2а) использовали конформную лучевую терапию в режиме классического фракционирования. При этом разовая доза составляла РОД=2 Гр 5 раз в неделю. После подведения СОД=40-46 Гр. проводился перерыв в лечении из-за возникновения ранних лучевых реакций, усиления болевого синдрома, гематологической токсичности. После перерыва, который составлял 2-3 недели, лучевая терапия продолжалась с уменьшением объёма облучения, и лучевое воздействие проводилось только на опухолевое поражение.

В радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с 2010г. была разработана и апробирована методика стереотаксической гипофракционной лучевой терапии. Методика заключается в подведении дозы излучения только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и пораженных лимфатических узлов, РОД=7,5 Гр до СОД=37,5 Гр в ежедневном режиме.

При разработке методики стереотаксической лучевой терапии при выборе оптимальной дозы облучения нами использовалась линейно-квадратичная модель. Согласно этой модели, использование 5 фракций с разовой дозой 7,5 Гр позволяет потенциально снизить риск позднего повреждения здоровых тканей.

Предполагая, что  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$  (для расчёта вероятности возникновения поздних реакций), в  $EQD_2 = nd(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$  (n – количество фракций, d – доза за фракцию), подведенная доза на опухолевую ткань в нашем исследовании (используя среднее 37,5 Гр за 5 фракций) составила 78,75 Гр, что значительно выше, в сравнении с методикой классического режима фракционирования.

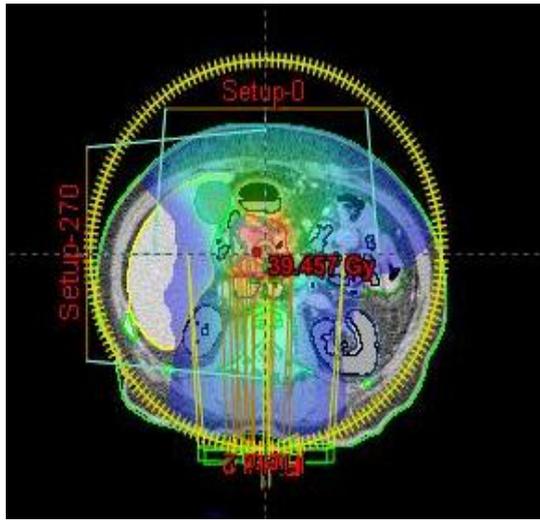
Мы сочли этот дозовый режим фракционирования оптимальным, так как он обладает высоким канцерогенным эффектом (эквивалент суммарной дозы

больше 70Гр), в то же время дозовая нагрузка на нормальные ткани не превышает пороговых значений согласно рекомендациям группы QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic).

У пациентов с раком поджелудочной железы особенно велик риск возникновения токсических эффектов в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки, в связи с чем необходимо чётко соблюдать ограничение дозы в этих органах.

**Таблица 4** – Ограничения доза-объём органов риска согласно QUANTEC, для 5 фракционной лучевой терапии.

Органы	Объём	Доза
Желудок		$D_{\max} < 32$ Гр
	$< 10 \text{ см}^3$	18 Гр
Двенадцатиперстная кишка		$D_{\max} < 32$ Гр
	$< 10 \text{ см}^3$	12,5 Гр
	$< 5 \text{ см}^3$	18 Гр
Тощая/подвздошная кишка		$D_{\max} < 35$ Гр
	$< 5 \text{ см}^3$	19,5 Гр
Ободочная кишка		$D_{\max} < 38$ Гр
	$< 20 \text{ см}^3$	25 Гр
Печень	$700 \text{ см}^3$	$< 21$ Гр
Почки	$200 \text{ см}^3$	$< 17,5$ Гр
Спинальный мозг		$D_{\max} < 30$ Гр
	$< 0,35 \text{ см}^3$	23 Гр
	$< 1,2 \text{ см}^3$	14,5 Гр



**Рисунок 5** - Пример дозного распределения при проведении лучевой терапии больным МРРПЖЖ.

При выборе программы облучения мы руководствовались следующими критериями оценки плана:

1. Предписанная доза должна охватывать 95 -100% объема PTV.
2. Доза более 107 % должна охватывать не более 2 % объема PTV.
3. При определении ограничений доза-объем для органов риска мы пользовались рекомендациями QUANTEC (Таблица 4).

Ограничения дозы – объём при использовании режима гипофракционирования для органов риска были следующими:

- Для желудка - максимальная доза на желудок не должна превышать 32 Гр, в то время как объем, получающий 18 Гр, не должен превышать 10 см<sup>3</sup>
- для двенадцатиперстной кишки максимальная доза не должна превышать 32 Гр, объем, получающий 12,5 Гр, не должен превышать 10 см<sup>3</sup>, а объем двенадцатиперстной кишки, получающий 18 Гр., не должен превышать 5 см<sup>3</sup>
- для тощей и подвздошной кишки максимальная доза не должна превышать 35 Гр, объем, получающий 19,5 Гр., не должен превышать 5 см<sup>3</sup>
- для ободочной кишки максимальная доза не должна превышать 38 Гр., объем, получающий 25 Гр., не должен превышать 20 см<sup>3</sup>

- для печени - менее 700 см<sup>3</sup> объема печени должны получать менее 21 Гр.
- для почек – менее 200 см<sup>3</sup> объема коркового вещества почки должны получать менее 17,5 Гр.
- для спинного мозга - максимальная доза не должна превышать 30 Гр., объем, получающий 23 Гр., не должен превышать 0,35 см<sup>3</sup>, а объем, получающий 14,5 Гр., не должен превышать 1,2 см<sup>3</sup>

Для всех групп пациентов для минимизации лучевой нагрузки на органы риска использовалось планирование на трехмерной системе дозиметрического планирования «Eclipse».

Для методики стереотаксической гипофракционной лучевой терапии мы использовали инверсное планирование, которое основано на задании физических и биологических функций, обеспечивающее получение объёмом мишени предписанной дозы и минимизирующие лучевую нагрузку на органы риска.

### **2.3.5. Выбор методики планирования стереотаксической гипофракционной лучевой терапии**

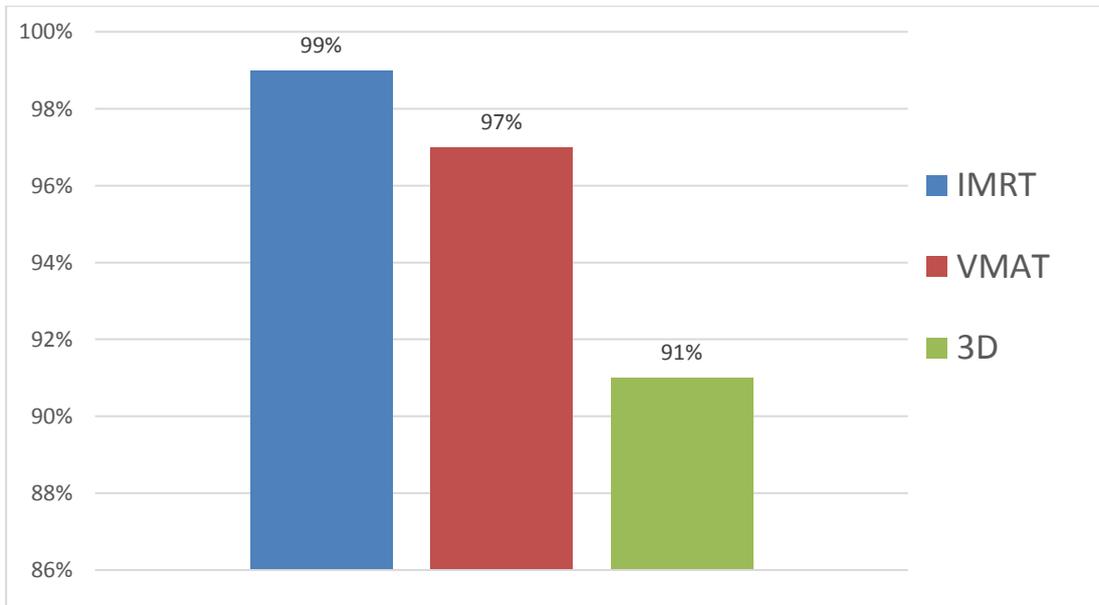
В соответствии с задачами исследования с целью разработки оптимальной методики стереотаксической лучевой терапии нами была проведена сравнительная оценка методик конформной лучевой терапии - 3D, IMRT и VMAT [17].

3D – лучевая терапия в статическом многопольном режиме.

IMRT (Intensity modulated radiation therapy) - лучевая терапия с модулированной интенсивностью в статическом многопольном режиме.

VMAT (Volume modulated radiation therapy) – лучевая терапия с модулированной интенсивностью в ротационном динамическом режиме.

Ниже приведен пример сравнения данных дозиметрического планирования на примере одного больного раком поджелудочной железы (Рисунок 6).

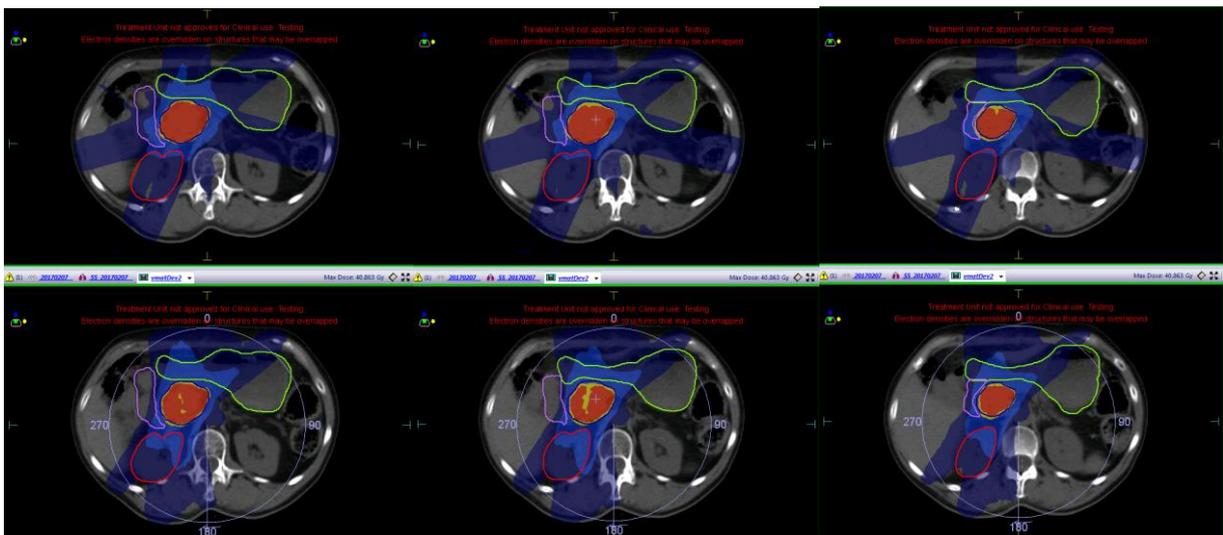


**Рисунок 6** - Сравнительные данные дозиметрического планирования на примере 1 больного раком поджелудочной железы.

При сравнении различных вариантов дозиметрического планирования (3D, IMRT, VMAT) видно, что высокомодулированное дозиметрическое планирование даёт возможность улучшения покрытия мишени на 8-10% по сравнению с 3D планированием, при сохранении толерантности доз на органы риска.

С учетом выраженного преимущества высокомодулированного планирования дальнейшее сравнение нами было произведено на 5 пациентах методик VMAT и IMRT.

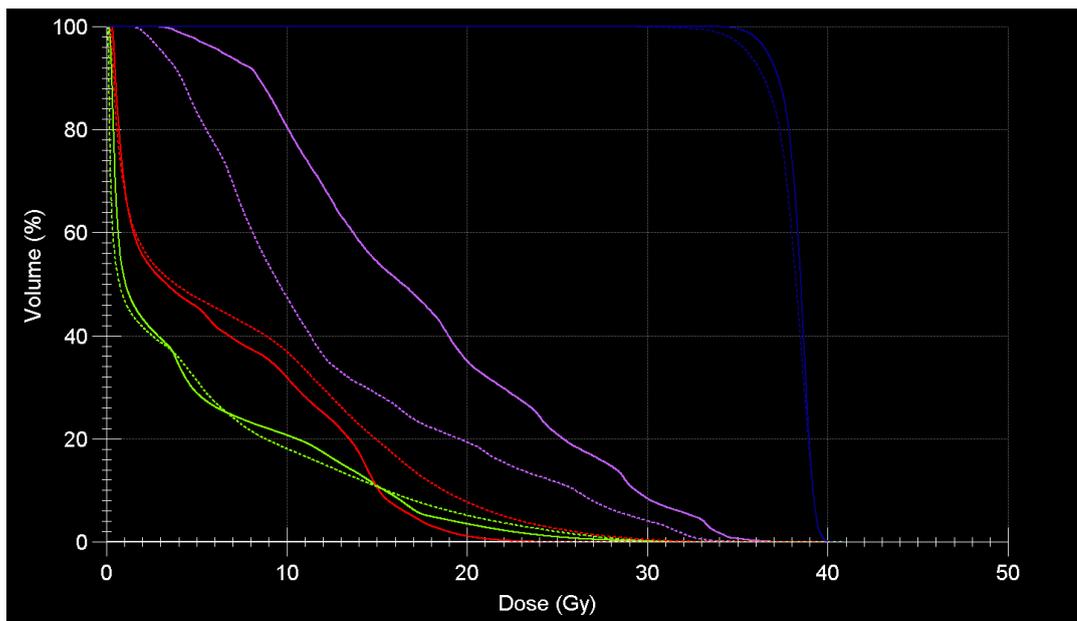
#### Пациент №1.



**Рисунок 7** – Серия поперечных срезов IMRT (верхний ряд), VMAT (RapidArc) (нижний ряд) для пациента №1.

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).

Первая колонка поперечных срезов слева (рис.7): доза на двенадцатиперстную кишку в VMAT (RapidArc) плане ниже, чем при IMRT. Средняя колонка поперечных срезов (рис.7) - по-прежнему изодозная кривая лучше обходит двенадцатиперстную кишку при планировании VMAT (RapidArc), но заметно и обеднённое покрытие PTV. Правая колонка поперечных срезов (рис.7): двенадцатиперстная кишка частично захвачена изодозой 50% и 30% в VMAT (RapidArc) плане, в то время как при IMRT двенадцатиперстная кишка полностью покрыта 50% изодозой.



**Рисунок 8** - Сравнительная гистограмма доза - объём для пациента №1.

Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (RapidArc) (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый), правая почка (красный).

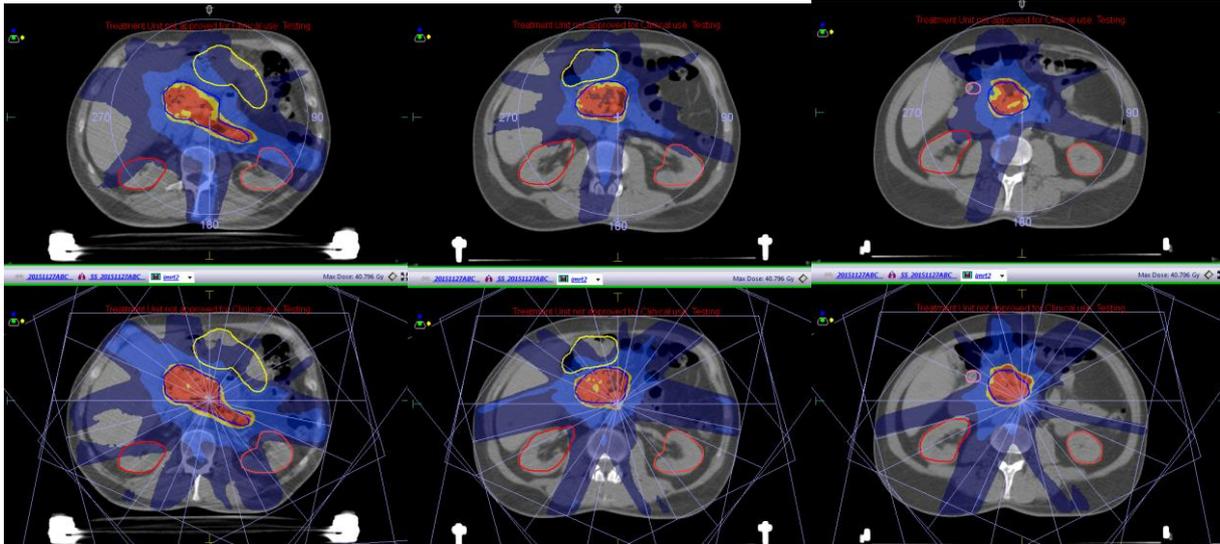
**Таблица 6** - Сравнительные данные дозиметрического планирования IMRTи VMAT(RapidArc) для пациента №1.

Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm <sup>3</sup> )	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm <sup>3</sup> )	% Vol > Hot Ref	% Inside Calc Vol	Inside StudySet
PTV-CT	40.100	IMRT2	32.541	40.375	38.334	35.630	0.496	1.24	39.380	1.822	4.54	100.00	Yes
PTV-CT	40.100	vmatDev2	27.170	40.863	37.983	35.630	2.127	5.30	39.380	1.844	4.60	100.00	Yes
duodenum	23.815	IMRT2	2.587	38.085	17.569							100.00	Yes
duodenum	23.815	vmatDev2	1.408	36.709	12.199							100.00	Yes
gaster	464.095	IMRT2	0.077	33.764	4.752	15.390	417.419	89.94	21.838	10.855	2.34	98.22	No
gaster	464.095	vmatDev2	0.031	33.079	4.651	15.390	416.994	89.85	21.838	17.630	3.80	98.22	No
kidney1	152.845	IMRT2	0.267	26.640	6.291	4.508	81.455	53.29	6.352	62.675	41.01	100.00	Yes
kidney1	152.845	vmatDev2	0.179	34.073	7.489	4.508	78.942	51.65	6.352	68.519	44.83	100.00	Yes
kidney2	163.610	IMRT2	0.197	13.533	1.940							100.00	Yes
kidney2	163.610	vmatDev2	0.055	7.263	1.691							100.00	Yes

Примечание: PTV-CT - планируемый объём для облучения, duodenum - двенадцатиперстная кишка, gaster - желудок, kidney1 - правая почка, kidney2 - левая почка.

Как видно из таблицы 6, область резкого спада дозы для планируемого объёма поджелудочной железы в плане VMAT (RapidArc) уступает плану IMRT: «холодная» точка в плане VMAT (RapidArc) сдвинута влево, в то время как «горячая» точка находится в одинаковых положениях. Сравнение кривых для двенадцатиперстной кишки показывает меньшие дозы для плана VMAT (RapidArc). Снижена средняя доза: с 17,6 Гр. до 12,2 Гр., максимальная доза снижена с 38,1 Гр. до 36,7 Гр. Распределение дозы по объёму для желудка улучшилось незначительно: это можно объяснить отдалённостью большей части объёма желудка от облучаемой поджелудочной железы. Заметно небольшое различие в дозе для правой почки: план VMAT (RapidArc) демонстрирует преобладание дозы по сравнению с планом IMRT.

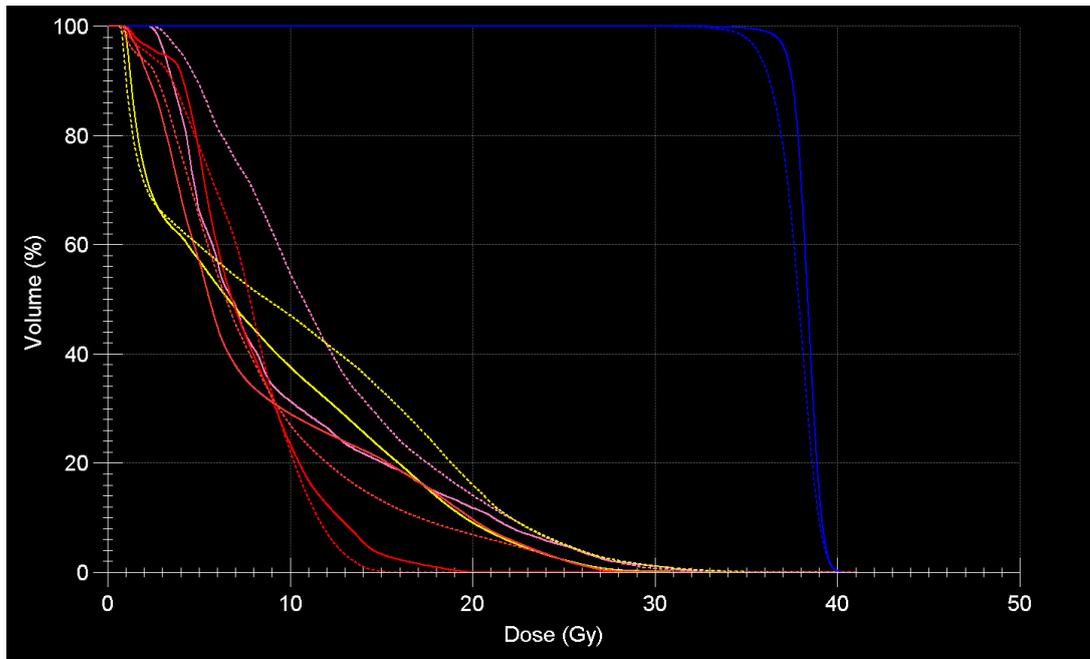
## Пациент №2.



**Рисунок 9** - Серия поперечных срезов IMRT(верхний ряд),VMAT(RapidArc) (нижний ряд) для пациента №2.

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).

Первая колонка поперечных срезов (рис.9) слева: видна сниженная доза на двенадцатиперстную кишку в IMRT плане; средняя колонка поперечных срезов (рис.9)– изодозная кривая 19,5 Гр лучше обходит двенадцатиперстную кишку в IMRT. Правая колонка поперечных срезов (рис.9): двенадцатиперстная кишка частично захвачена изодозой 50% и 30% в VMAT плане, в то время как на IMRT распределении двенадцатиперстная кишка полностью обойдена теми же изодозами.



**Рисунок10** – Сравнительная гистограмма доза-объём для пациента №2.

Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (RapidArc) (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок(жёлтый), правая почка (красный), левая почка (светло-красный).

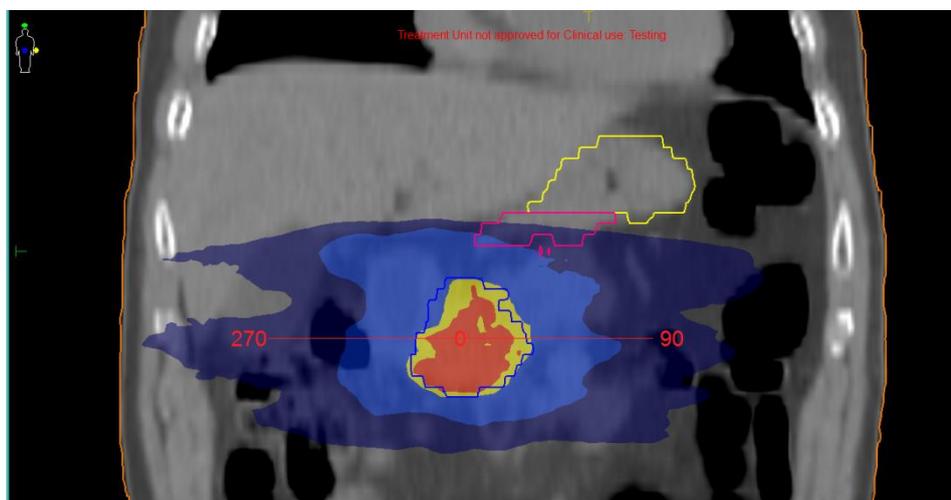
**Таблица 7** - Сравнение планов IMRTи VMAT (RapidArc) для пациента 2.

Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm <sup>3</sup> )	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm <sup>3</sup> )	% Vol > Hot Ref
Duodenum	18.900	imrt2	2.247	32.604	9.532						
Duodenum	18.900	vmat1	2.508	33.381	12.098						
gastr	449.510	imrt2	0.772	34.416	8.683						
gastr	449.510	vmat1	0.550	36.859	10.265						
pancreas	215.100	imrt2	27.239	40.796	38.322	35.600	1.334	0.62	39.400	8.816	4.10
pancreas	215.100	vmat1	27.118	41.081	37.719	35.600	9.496	4.41	39.400	7.008	3.26

Из статистической гистограммы (рис.10) и таблицы 7 видно, что у пациента 2 план VMAT обеспечивает обеднённое покрытие по сравнению с планом IMRT. Дальнейший анализ изодозных кривых на срезах показывает преимущество выделенных направлений подведения радиации (IMRT).

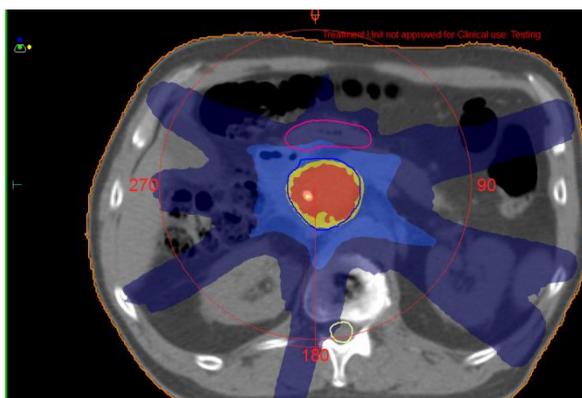
Пациент №3.

Желудок отдалён от поджелудочной железы, что открывает диапазон углов гантри для подведения радиации.

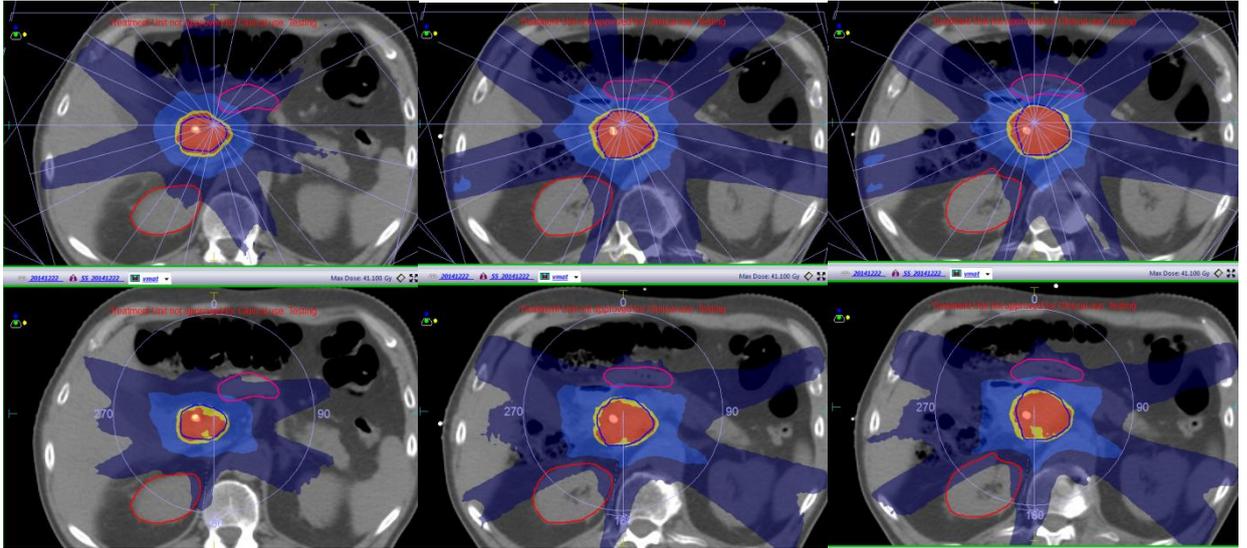


**Рисунок 11** - Корональный срез пациента №3.

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).

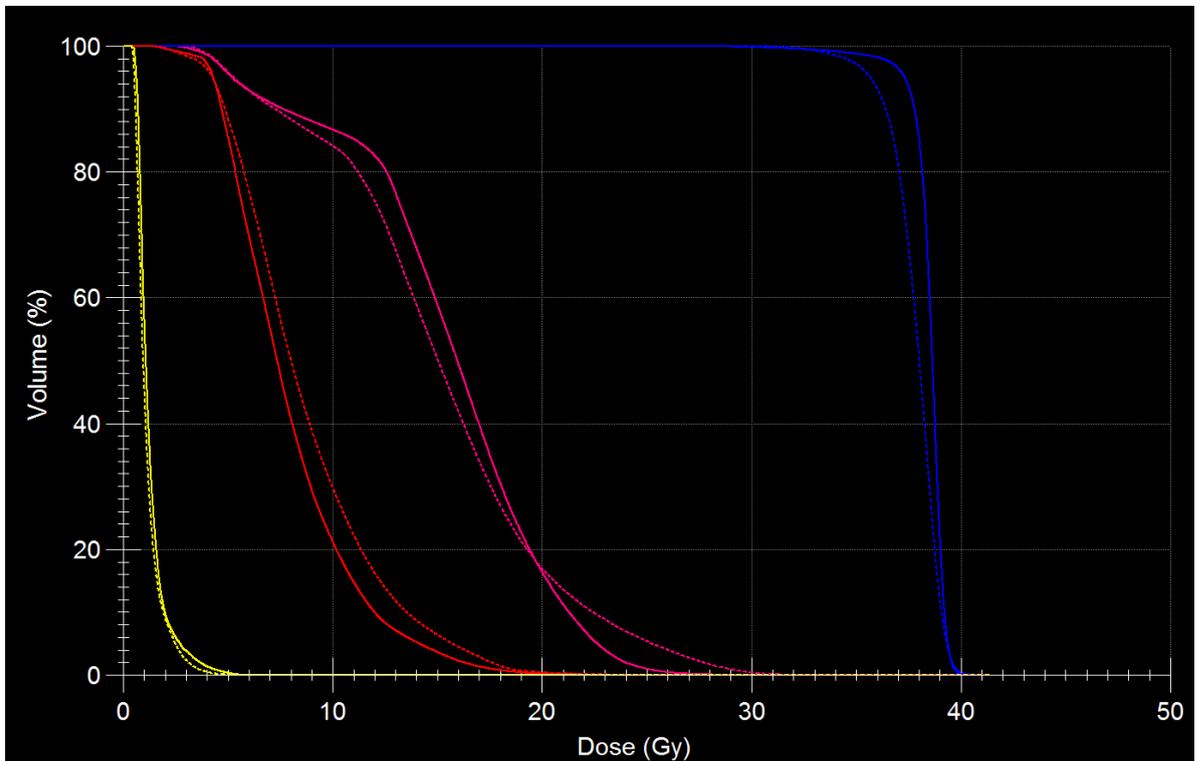


**Рисунок 12** - У пациента №3 желудок находится выше поджелудочной железы.



**Рисунок 13** - Серия поперечных срезов IMRT (верхний ряд), VMAT (RapidArc) (нижний ряд) для пациента №3.

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).



**Рисунок 14**—Сравнительная гистограмма доза - объём для пациента №3.

Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (RapidArc) (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый), правая почка (красный).

**Таблица 8**–Сравнение планов IMRTи VMAT (RapidArc) для пациента №3.

Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm <sup>3</sup> )	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm <sup>3</sup> )	% Vol > Hot Ref
Duodenum	60.965	imrt	2.372	31.286	15.482	22.741	58.124	95.34			
Duodenum	60.965	vmat	3.014	32.627	15.163	25.475	58.124	95.34			
PTV_0.5cm	175.180	imrt	26.724	41.319	38.490	35.600	2.672	1.53	39.357	9.708	5.54
PTV_0.5cm	175.180	vmat	30.201	41.100	37.815	35.600	8.161	4.66	39.357	7.912	4.52
Spinal Cord	66.515	imrt	0.049	15.562	3.483						
Spinal Cord	66.515	vmat	0.008	11.895	2.550						
rt kidney	229.485	imrt	1.305	25.698	7.935						
rt kidney	229.485	vmat	1.330	27.264	8.680						
stomach	159.165	imrt	0.424	5.871	1.267						
stomach	159.165	vmat	0.344	5.698	1.127						

Resolution: 0.10 cm

Bin Width: 0.010 Gy

В плане пациента №3 (Рис.14, Таблица 8) IMRT покрытие оказалось лучше, чем в плане VMAT (Rapid Arc).

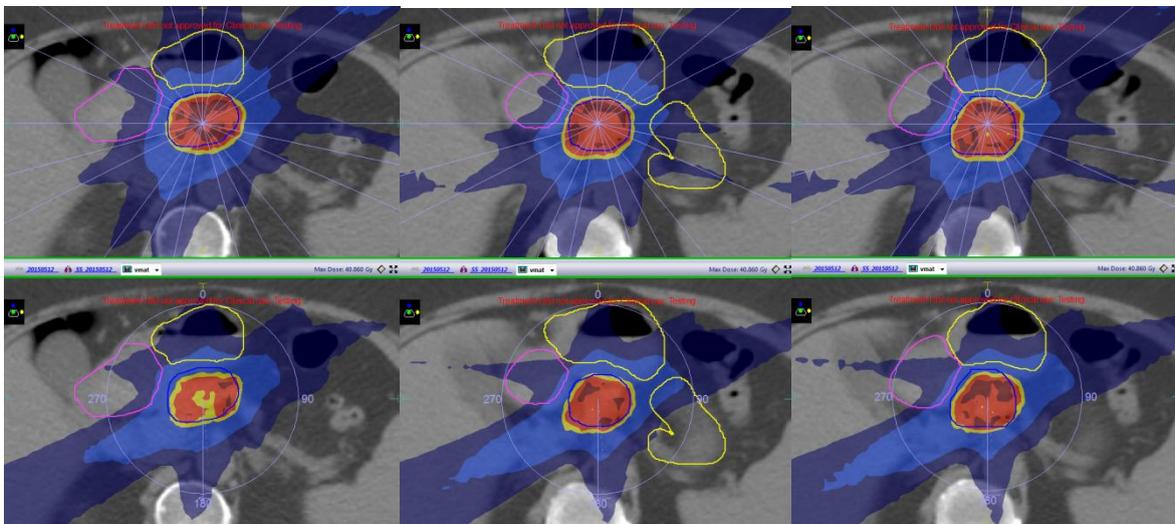
Объём поджелудочной железы, получающий менее 95% предписанной дозы, составил менее 1,53%, а 105% дозы – менее 5,54%. Средняя доза для двенадцатиперстной кишки составила  $D_{\text{mean}} = 15,4$  Гр., максимальная доза  $D_{\text{max}} = 31,3$ Гр. Объём желудка расположен удачно для облучения поджелудочной железы: его значения по дозе намного меньше предельно допустимых при выбранном режиме фракционирования. Средняя доза для желудка составила  $D_{\text{mean}} = 1,3$ Гр, а максимальная доза  $D_{\text{max}} = 5,7$ Гр.

В плане VMAT (RapidArc) удалось создать менее высокое покрытие: объём поджелудочной железы, получающий менее 95% предписанной дозы, составил менее 4,66%, а объём, получающий более 105% предписанной дозы, оказался менее 4,52%. Таким образом, область резкого спада достаточна узка. Средняя доза для двенадцатиперстной кишки составила  $D_{\text{mean}} = 15,2$ Гр., максимальная доза  $D_{\text{max}} = 32,6$ Гр. Объём желудка расположен удачно для облучения поджелудочной

железы: доза на желудок намного меньше предельно допустимых при выбранном режиме фракционирования. Средняя доза для желудка составила  $D_{\text{mean}} = 1,1\text{Гр}$ , а максимальная доза  $D_{\text{max}} = 5,9\text{Гр}$ .

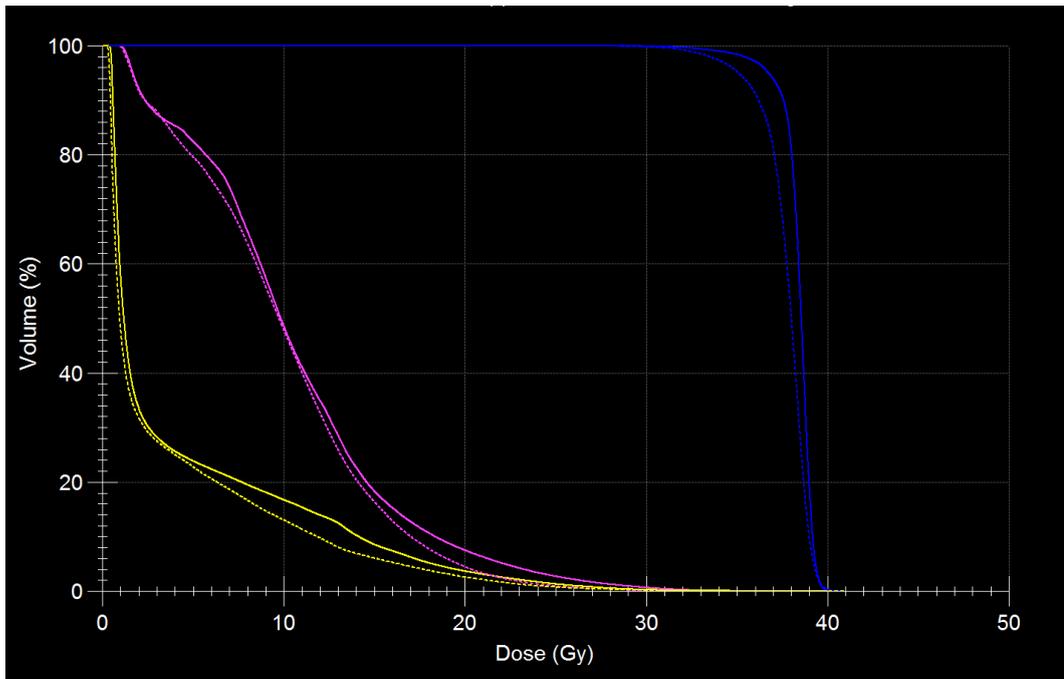
Отметим форму кривой доза-объем(Рис.14) для двенадцатиперстной кишки: видно, что объём резко падает в области 25 Гр в плане IMRT, но при этом  $D_{\text{max}} = 31,3\text{ Гр}$ . Для плана VMAT (RapidArc) объём падает позже в области 30 Гр и  $D_{\text{max}} = 32,6\text{ Гр}$ . Таким образом, в плане IMRT присутствует асимптотическое приближение - «длинный хвост» - вдоль оси доз, что очень опасно для последовательных органов. Отчасти это можно объяснить разным набором функций для IMRT и VMAT (RapidArc), используемых в этом исследовании. В VMAT(RapidArc) использовалось жёсткое ограничение по дозе, в то время как в IMRT использовалось параметрическое ограничение по дозе. В процессе оптимизации были найдены разные локальные минимумы, которые привели к таким формам кривых и схожим результатам по максимальной дозе.

#### Пациент №4.



**Рисунок 15** Серия поперечных срезов IMRT (верхний ряд), VMAT (Rapid Arc) (нижний ряд) для пациента №4.

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).



**Рисунок 16** - Сравнительная гистограмма доза-объём для пациента 4.

Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (RapidArc) (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый).

**Таблица 9** - Сравнительные данные дозиметрического планирования IMRT и VMAT (RapidArc) для пациента №4.

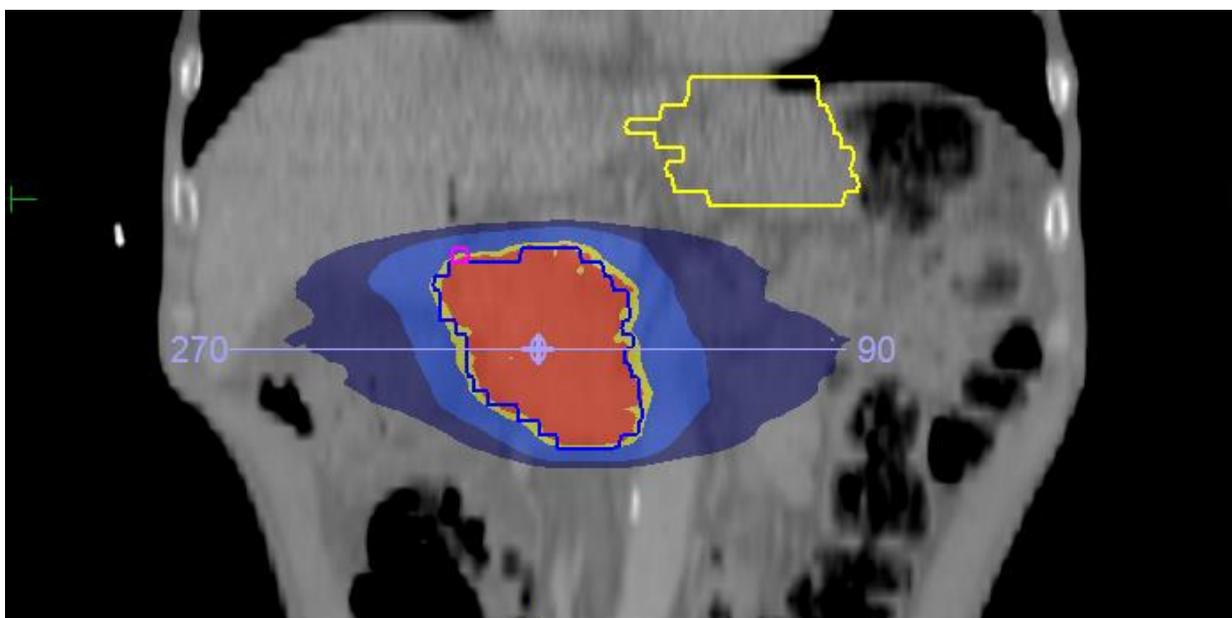
Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm <sup>3</sup> )	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm <sup>3</sup> )	% Vol > Hot Ref
Duodenum	73.330	imrt	0.854	35.403	10.520				32.000	0.182	0.25
Duodenum	73.330	vmat	0.827	31.831	9.935				32.000	0.000	0.00
PTV	22.995	imrt	28.360	40.230	38.371	35.600	0.518	2.25	39.400	0.888	3.86
PTV	22.995	vmat	27.314	40.860	37.718	35.600	1.556	6.76	39.400	0.677	2.94
Stomach	271.435	imrt	0.318	38.917	4.228						
Stomach	271.435	vmat	0.194	37.625	3.613						

План IMRT для пациента №4 (Таблица 9) показывает лучшее покрытие PTV в области 100 % дозы по сравнению с планом VMAT (RapidArc): менее 95 % предписанной дозы получает менее 2.25 % (IMRT) и менее 6.76 %

(VMAT(RapidArc)). Дозу большую 105 % получает менее 3.86 % (IMRT) и менее 2.94 % (VMAT(RapidArc)). Область резкого спада дозы в плане IMRT составляет 6.11 %, в плане VMAT - 9.7 %, то есть VMAT(RapidArc) «размывает» область высокого градиента и выносит дозу к критическим органам. В то же время максимальная доза на двенадцатиперстную кишку в плане VMAT (RapidArc) составила 31,8 Гр., а в плане IMRT - 35,4 Гр. Средняя доза примерно одинакова: 10,5 Гр. (IMRT) и 9,9 Гр. (VMAT(RapidArc)).

Пациент №5.

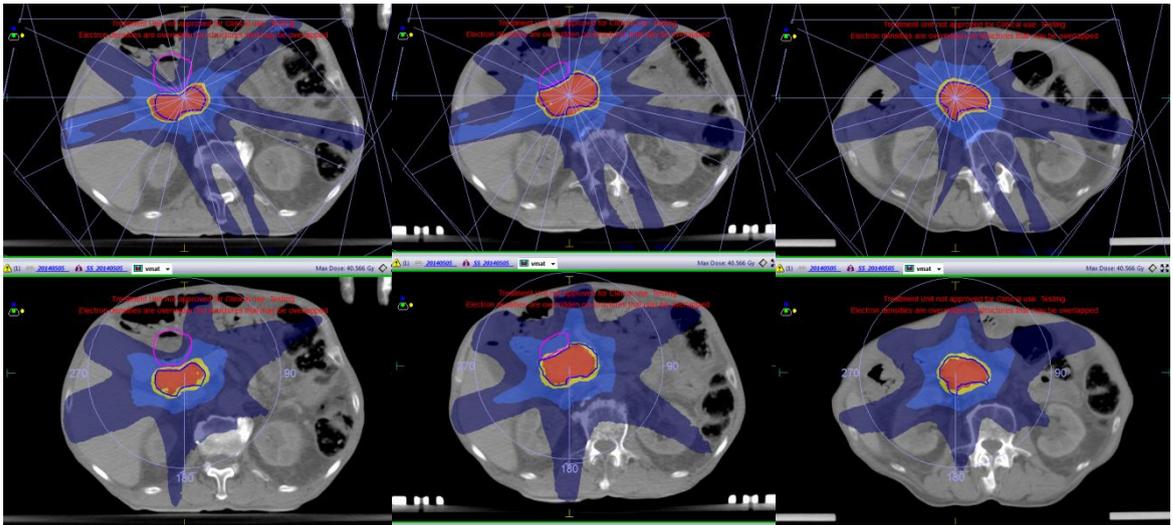
У данного пациента желудок расположен выше поджелудочной железы и отдалён от области облучения.



**Рисунок 17** – Корональный срез пациента №5.

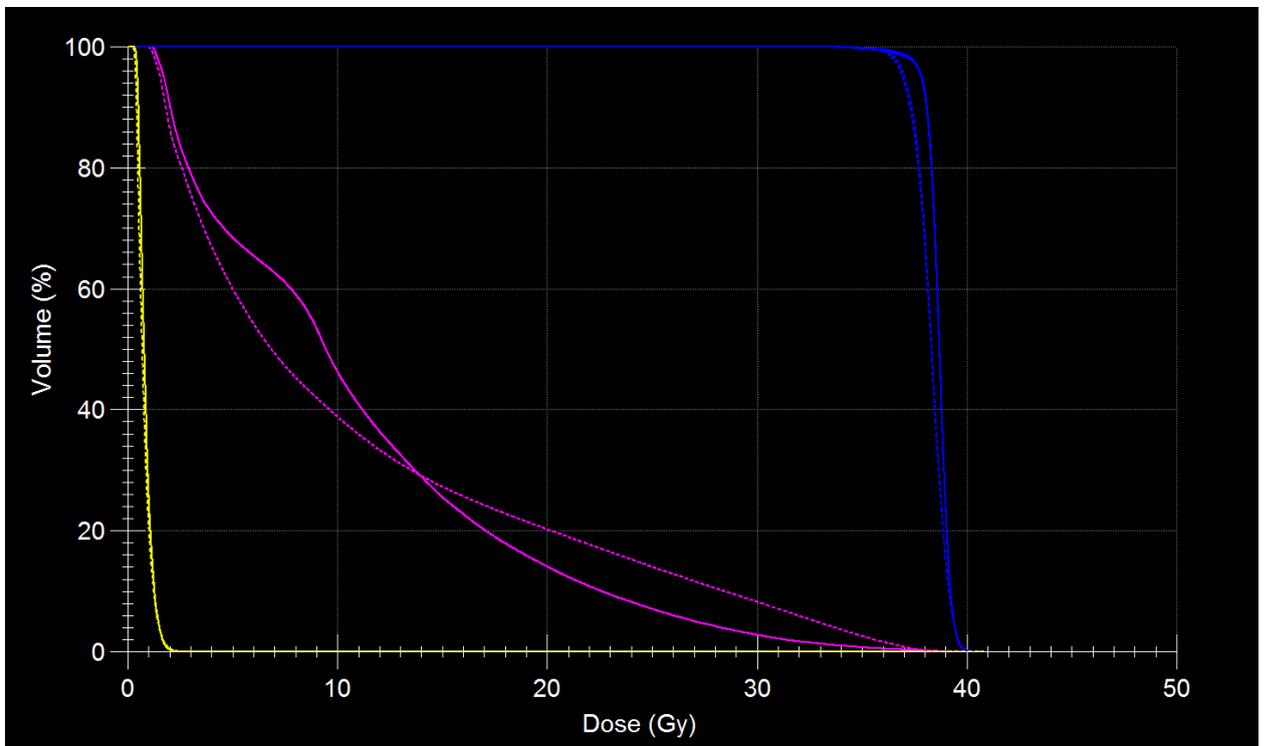
Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).

Удаленное расположение желудка обеспечивает для него низкую дозу как для критического органа.



**Рисунок 18** - Серия поперечных срезов пациента №5. Верхний ряд - IMRT, нижний ряд – VMAT (RapidArc).

Примечание: двенадцатиперстная кишка (розовый), поджелудочная железа (синий), желудок (желтый). Изодозы: 10Гр - 30% (тёмно-синяя), 19,5Гр - 50% (синяя), 35,63Гр - 95% дозы (жёлтая сплошная область), 37,5Гр - 100% дозы (красная).



**Рисунок 19** - Сравнительная гистограмма доза - объём для пациента №5.

Примечание: IMRT (сплошная линия) и VMAT (RapidArc) (пунктирная линия). Распределение дозы: PTV (синий), двенадцатиперстная кишка (розовый), желудок (жёлтый).

**Таблица 10** - Сравнительные данные дозиметрического планирования IMRT и VMAT (RapidArc) для пациента №5.

Structure	Volume (cm <sup>3</sup> )	Plan Name	Min Dose Gy	Max Dose Gy	Mean Dose Gy	Cold Ref Gy	Vol < (cm <sup>3</sup> )	% Vol < Cold Ref	Hot Ref Gy	Vol > (cm <sup>3</sup> )	% Vol > Hot Ref
Duodenum	50.750	IMRT	1.043	39.406	10.793				32.000	0.841	1.66
Duodenum	50.750	vmat	0.973	39.332	11.013				32.000	3.004	5.92
Stomach	254.335	IMRT	0.290	2.477	0.846						
Stomach	254.335	vmat	0.253	2.637	0.767						
pancreas	106.075	IMRT	32.529	40.742	38.642	36.630	0.968	0.91	39.400	4.854	4.58
pancreas	106.075	vmat	31.656	40.566	38.241	36.630	2.841	2.68	39.400	4.640	4.37

План IMRT для пациента №5 (Таблица 10) показывает лучшее покрытие pancreas (PTV) в области 100 % дозы по сравнению с планом VMAT (RapidArc): менее 95 % предписанной дозы получает менее 0.91 % (IMRT) и менее 2.68 % (VMAT (RapidArc)). Дозу большую 105 % получает менее 4.58 % (IMRT) и менее 4.37 % (VMAT (RapidArc)). Максимальная доза на двенадцатиперстную кишку в плане VMAT (RapidArc) составила 39,3 Гр., а в плане IMRT - 39,4 Гр. Средняя доза примерно одинакова: 10,8 Гр. (IMRT) и 11 Гр. (VMAT (RapidArc)).

**Таблица 11** – Сравнительные данные дозиметрического планирования для пяти пациентов.

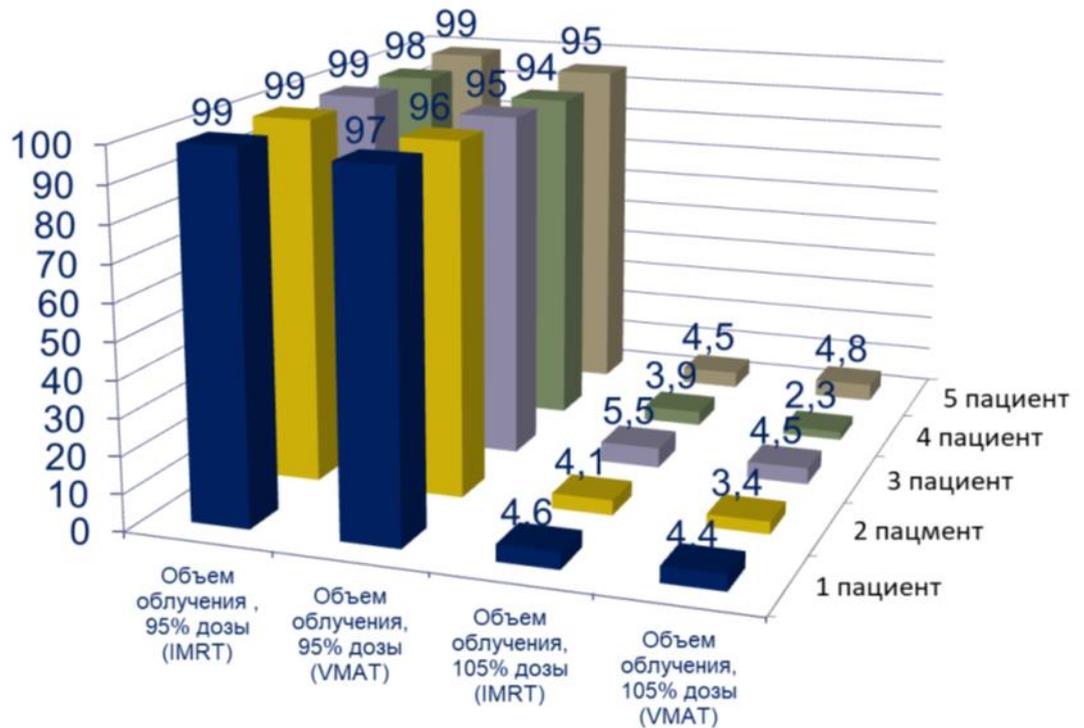
Дозиметрическое планирование	Объёмы оконтуренных структур, Vp/Vg/Vd, см <sup>3</sup>	Область высокого градиента в PTV, V95-V105% IMRT/VMAT (RapidArc)	Двенадцатиперстная кишка, IMRT/VMAT(Rapid Arc)	Желудок IMRT/VMAT (RapidArc)
<b>1</b>	40/464/24	1,2-4,5%/5,3-4,8%	D <sub>max</sub> : 38,1 Гр/36,7 Гр D <sub>mean</sub> : 17,6 Гр/12,2 Гр	D <sub>max</sub> : 33,8 Гр/33,1 Гр D <sub>mean</sub> : 4,8 Гр/4,7 Гр

<b>2</b>	215/450/18	0,6-4,1%/4,4-3,4%	$D_{\max}$ : 32,6 Гр/33,4 Гр $D_{\text{mean}}$ : 9,5 Гр/12,1 Гр	$D_{\max}$ : 34,4 Гр/36,9 Гр $D_{\text{mean}}$ : 8,7 Гр/10,3 Гр
<b>3</b>	175/160/60	1,5-5,5%/4,7-4,5%	$D_{\max}$ : 31,3 Гр/32,6 Гр $D_{\text{mean}}$ : 15,5 Гр/15,2 Гр	$D_{\max}$ : 5,9 Гр/5,7 Гр $D_{\text{mean}}$ : 1,3 Гр/1,1 Гр
<b>4</b>	23/271/73	2,3-3,9%/6,8-2,3%	$D_{\max}$ : 35,4 Гр/31,8 Гр $D_{\text{mean}}$ : 10,5 Гр/9,9 Гр	$D_{\max}$ : 38,9 Гр/37,6 Гр $D_{\text{mean}}$ : 4,2 Гр/3,6 Гр
<b>5</b>	106/254/51	0,9-4,6%/2,7-4,4%	$D_{\max}$ : 39,4 Гр/39,3 Гр $D_{\text{mean}}$ : 10,8 Гр/11,0 Гр	$D_{\max}$ : 2,4 Гр/0,9 Гр $D_{\text{mean}}$ : 2,6 Гр/0,8 Гр

Примечание:  $V_p$  – объём поджелудочной железы,  $V_g$  – объём желудка,  $V_d$  – объём двенадцатиперстной кишки.

Покрытие мишени у всех пяти пациентов в обоих способах облучения удовлетворяет статистическим критериям по дозе и объёму (таблица 11).

Для IMRT область высокого градиента более узкая, чем для VMAT (RapidArc), т.е. доза за пределами мишени спадает быстрее в IMRT, что важно для облучения поджелудочной железы, которая тесно окружена критическими органами. Использование VMAT (RapidArc) создаёт более размытые границы для спада дозы за пределами опухоли, в то время как IMRT (RapidArc) делает облучаемый объём компактным.



**Рисунок 20** - Сравнительные данные анализа покрытия PTV (5 пациентов).

В результате анализа данных 5 пациентов прослеживается следующая тенденция: покрытие мишени при облучении VMAT (RapidArc) уступает покрытию при облучении IMRT. Причём область высокой дозы, «горячая» точка, одинакова в обоих способах подведения радиации, 105% предписанной дозы получает примерно 4 % объёма. Что же касается области низкой дозы, «холодной» точки, тут различие более существенное: в VMAT (RapidArc) менее 95 % предписанной дозы получает менее 4 % объёма, в IMRT 95 % предписанной дозы получает менее 1,5%. Таким образом, IMRT лучше для самой мишени, чем VMAT (RapidArc) с точки зрения покрытия.

Из сравнения  $D_{max}$  и  $D_{mean}$ , полученных двенадцатиперстной кишкой, видно: у двух пациентов, рассчитанных по методике VMAT (RapidArc), максимальная доза в двенадцатиперстной кишке меньше, чем в IMRT плане. Максимальную дозу по двенадцатиперстной кишке порядка 32 Гр. удалось создать для трёх пациентов при облучении VMAT, аналогичные попытки в IMRT успешно закончились для двух пациентов.

Из сравнения  $D_{\max}$  и  $D_{\text{mean}}$  на желудок, можно сказать, что у четырех пациентов, рассчитанных методикой VMAT (RapidArc) максимальная доза в желудке меньше, чем в планах IMRT.

Таким образом, при использовании IMRT дозовая нагрузка на окружающие ткани оказывается ниже, чем при VMAT (RapidArc). Это объясняется тем, что при IMRT можно задать подходящие углы гантри, полностью исключая направления по критическим органам. При использовании методики VMAT (RapidArc) облучение происходит со всех направлений, с различной интенсивностью. При облучении методикой VMAT (RapidArc) распределение дозы стремится к однородному, полностью отсутствуют стыки пучков.

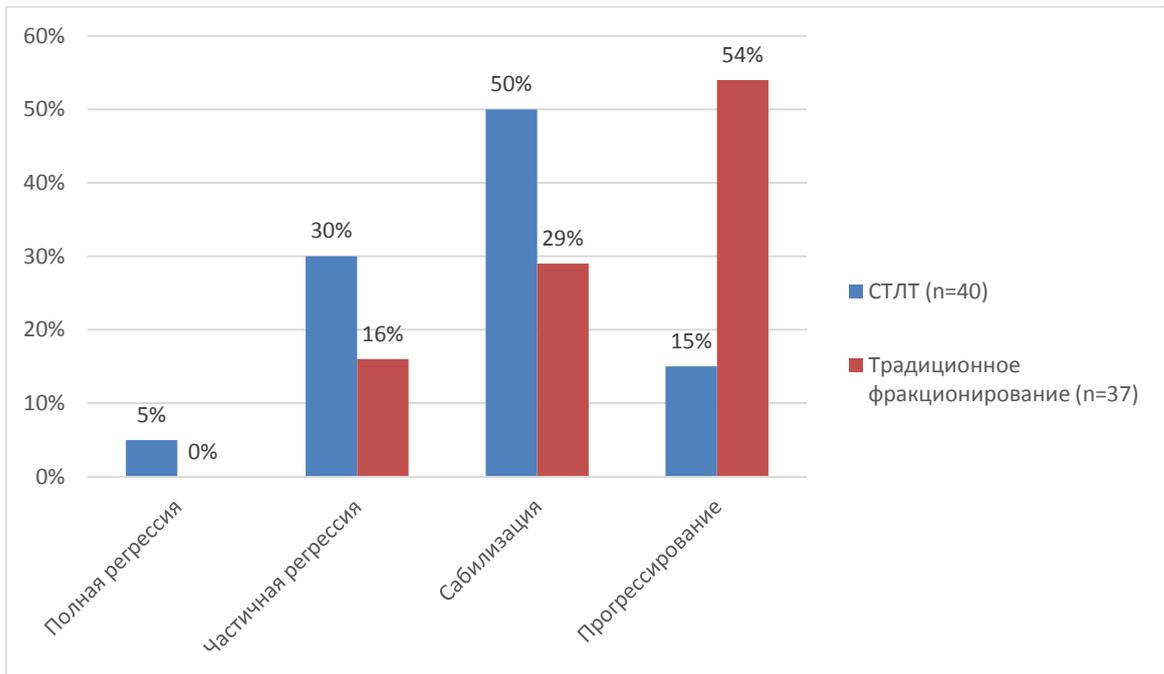
Другим важным отличием IMRT и VMAT (RapidArc) является продолжительность процедуры облучения: при VMAT (RapidArc), благодаря непрерывному отпуску дозы по ходу движения гантри и лепестков, время облучения меньше, в то время как при IMRT значительная часть времени уходит на перемещение гантри в заданный угол и установку лепестков в заданное положение.

За более длительное время процедуры облучения происходит большее смещение органов за счет их движения, изменение их взаимной топологии и, следовательно, размытию изодозных кривых в облучаемом объеме. Это особенно критично при близком расположении двенадцатиперстной кишки и желудка по отношению к поджелудочной железе. Не последним отличием будет и экономическая целесообразность VMAT (RapidArc): короткое время процедуры позволяет пролечить большее количество пациентов. Имобилизация пациентов и визуализация положения опухоли при лечении как IMRT, так и VMAT (RapidArc) происходит одинаково.

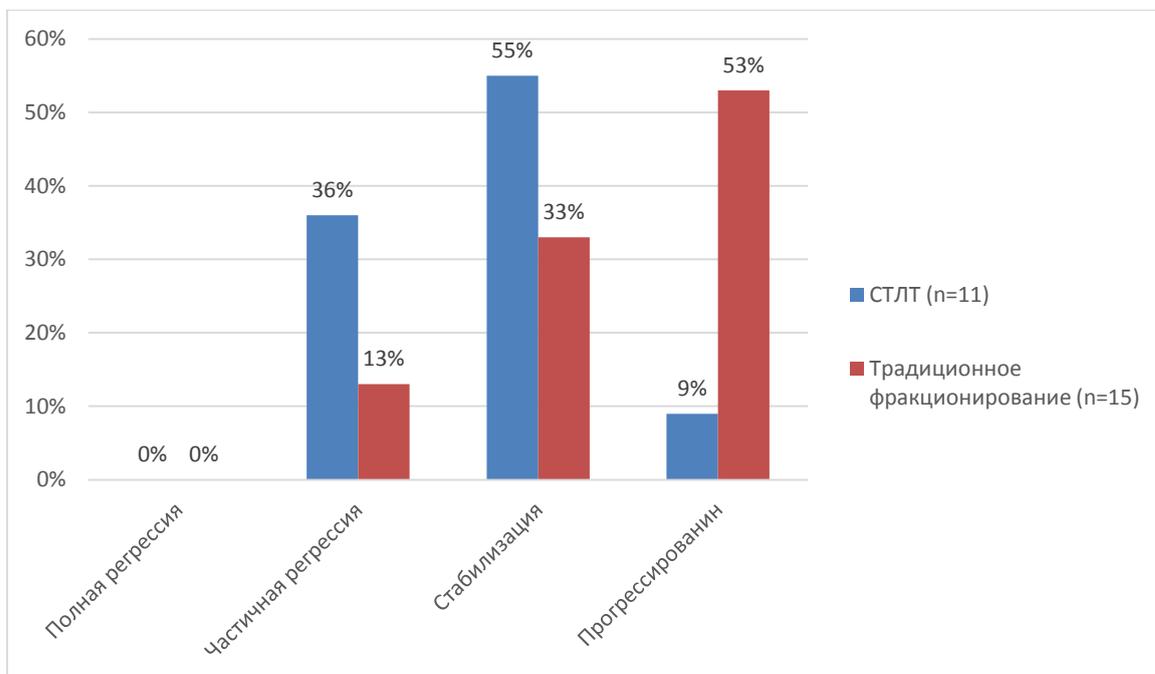
### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач настоящего исследования является проведение сравнительной оценки результатов лечения пациентов с местнораспространённым и рецидивным раком РПЖЖ при включении в программу комплексного лечения стереотаксической гипофракционной лучевой терапии и традиционной лучевой терапии в классическом режиме фракционирования[15].

Длительность наблюдения за больными колебалась от 5 до 79 мес. Медиана наблюдения составила - 26 мес.



**Рисунок 21** - Локальный эффект лучевой терапии у 77 пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы через 3 месяца после химиолучевого лечения (RECIST1.1) ( $p=0,002$ )



**Рисунок 22** - Локальный эффект лучевой терапии у 26 пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы через 3 месяца после химиолучевого лечения (RECIST1.1)(p=0,04)

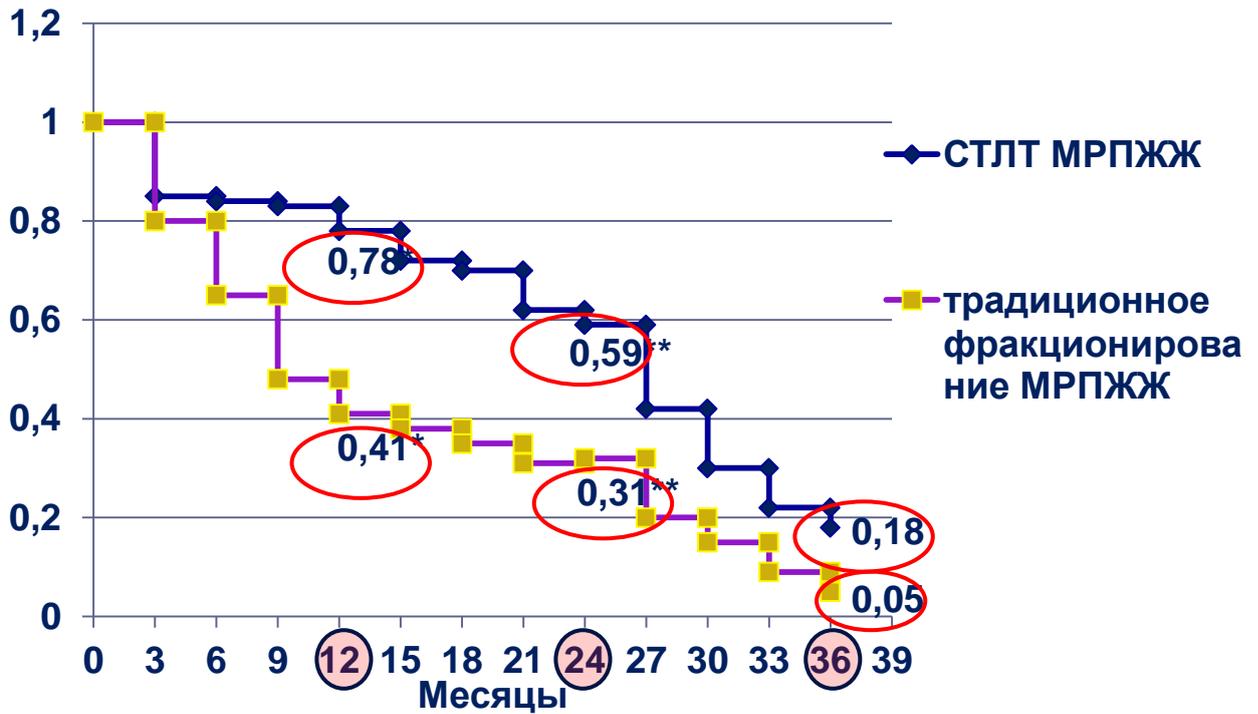
Нами был оценен непосредственный ответ опухоли поджелудочной железы на проведенное химиолучевое лечение. Оценка проводилась через 3 месяца после окончания запланированной химиолучевой терапии, такой срок был выбран нами для возможности реализации лечебного эффекта. Мы оценивали локальную эффективность лечения с помощью компьютерной томографии с внутривенным контрастированием по критериям RECIST1.1:

- Частичный ответ (Partial Response - PR) - уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%
- Полный ответ (Complete Response - CR) - исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм
- Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD) - увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (> 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов
- Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD) – всё остальное

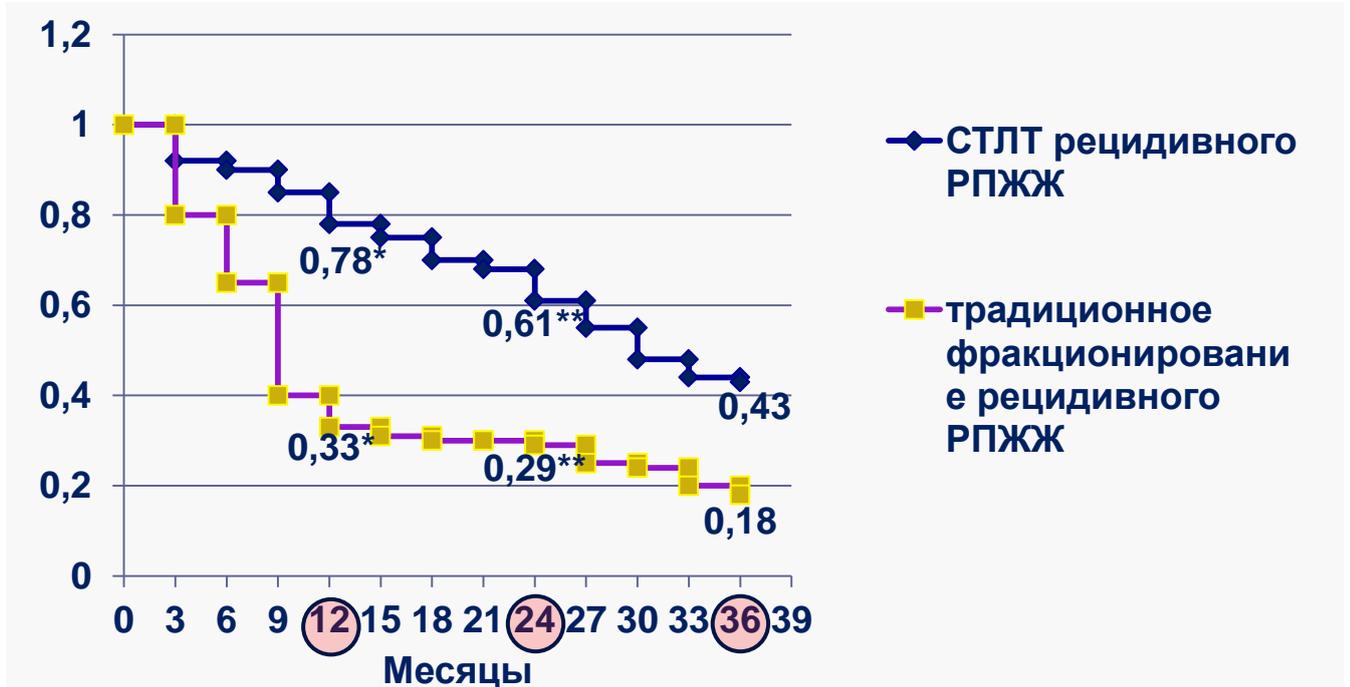
В нашем исследовании при лучевой терапии методикой СТЛТ в сравнении с традиционной стабилизацией была достигнута у 50% и 29,7% пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы, и у 54,5% и 33,3% пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы соответственно. Показательной оказалась разница и в достижении частичной регрессии 30% у больных с СТЛТ и только у 16% в контрольной группе с местнораспространённым раком поджелудочной железы, и у 36,3% и 13,3% пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы соответственно. И, несмотря на высокую радиорезистентность опухоли у 2 пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы, был достигнут полный ответ, что составило 5%, и в этом мы усматриваем еще один факт, что используемая нами методика обладает высокой абляционной возможностью.

Таким образом, выраженный ответ на проведенное лечение (полный плюс частичный) достоверно чаще был зарегистрирован в группе пациентов с проведенной стереотаксической ЛТ в режиме гипофракционирования - у 14 (35%) в сравнении с 6 (16,2%) в группе с классическим фракционированием дозы ( $p=0,002$ ). Прогрессирование процесса, достоверно чаще было отмечено у больных с ЛТ в классическом режиме фракционирования – у 20 (54%) больных против 6 (15%) больных в группе с гипофракционным режимом,  $p=0,02$ .

Даже у пациентов с радикально выполненными хирургическими вмешательствами вероятность местных рецидивов рака поджелудочной железы достаточно высока, а рецидивирующие поражения часто неоперабельны по различным причинам. При сравнении комплексного лечения с применением разработанной и апробированной нами методики СТЛТ с классическим фракционированием и у этой группы пациентов показала преимущество гипофракционная СТЛТ.

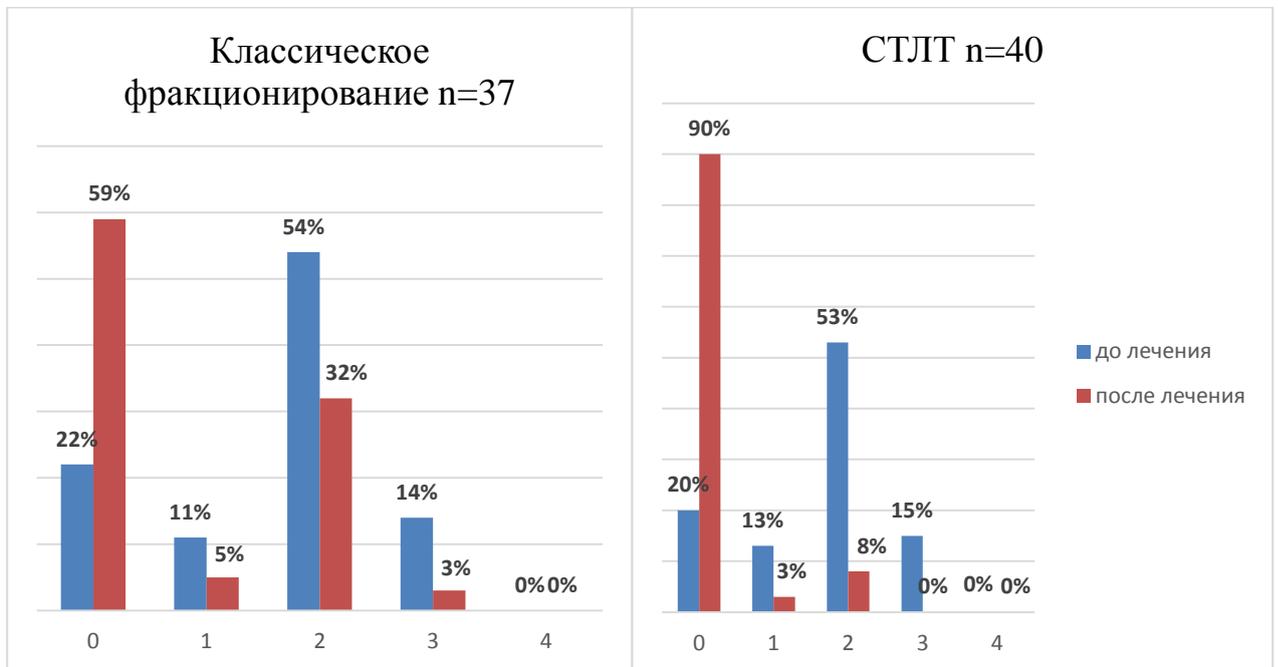


**Рисунок 23** - Локальный контроль в течение 36 месяцев после проведения лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы. ( $p^*=0,02$  ( $<0,05$ ),  $p^{**}=0,028$  ( $<0,05$ ),  $p=0,04$  ( $0,05$ )).



**Рисунок 24** - Локальный контроль в течение 36 месяцев после проведения лучевой терапии у 26 пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы. ( $p^*=0,04$  ( $<0,05$ ),  $p^{**}=0,045$  ( $<0,05$ ),  $p=0,047$  ( $<0,05$ ))

Применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных местнораспространённым раком поджелудочной железы локальный контроль увеличился практически в 2 раза (однолетний увеличился с 41 до 78%, двухлетний с 31 до 59% и трёхлетний с 5 до 18%). Такая же тенденция сохраняется при рецидивах. СТЛТ повысила однолетний локальный контроль с 33 до 78% , двухлетний с 29 до 61% и трёхлетний с 18 до 43%. Отсутствие хорошего локального контроля при классическом фракционировании можно связать с тяжестью переносимого лечения, в связи с чем были длительные перерывы в процессе курса традиционной ЛТ.

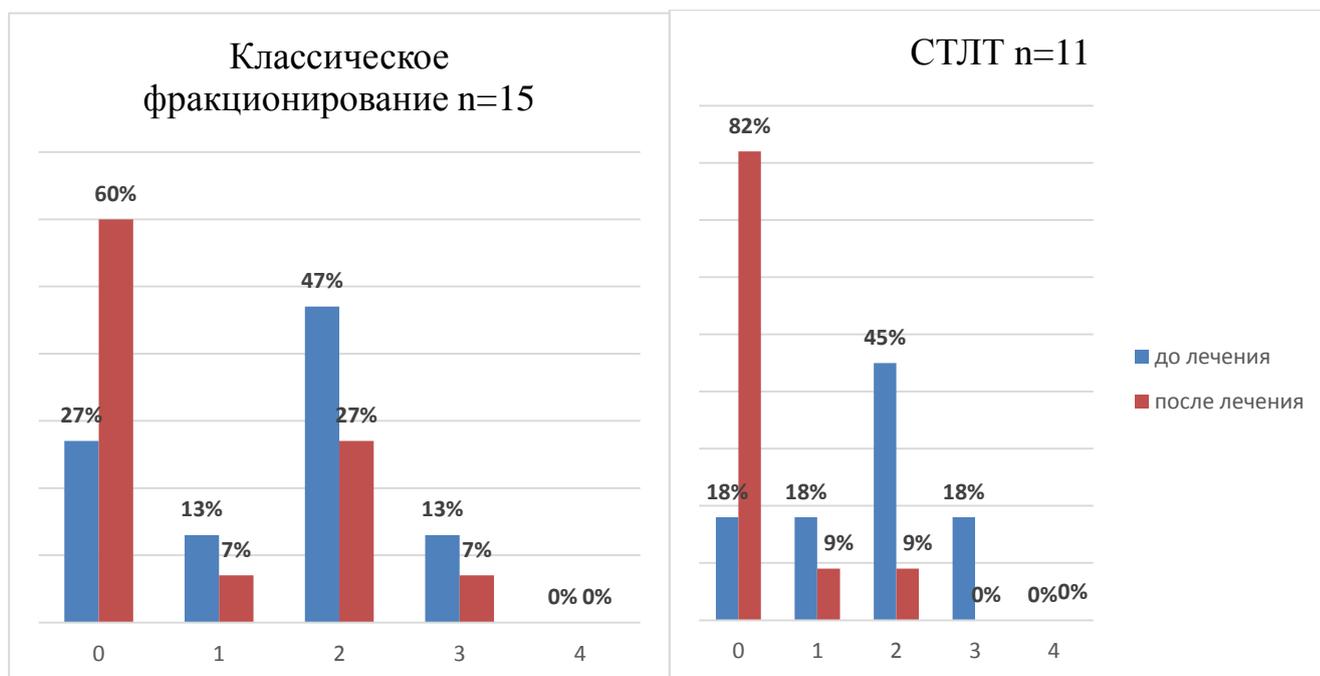


1а подгруппа

1б подгруппа

**Рисунок 25** - Динамика болевого синдрома у 77 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы через 3 мес. после лучевой терапии (группа 1)  $p=0,0002$  ( $<0,05$ ).

Шкала вербальных оценок: 0- боли нет; 1- слабая боль; 2- боль умеренная; 3- боль сильная; 4- нестерпимая, самая сильная боль.



2а подгруппа

2б подгруппа

**Рисунок 26** -Динамика болевого синдрома у 26 больных с рецидивным раком поджелудочной железы через 3 мес. после лучевой терапии (группа 2) $p=0,03(<0,05)$ .

Шкала вербальных оценок: 0- боли нет; 1- слабая боль; 2- боль умеренная; 3- боль сильная; 4- нестерпимая, самая сильная боль.

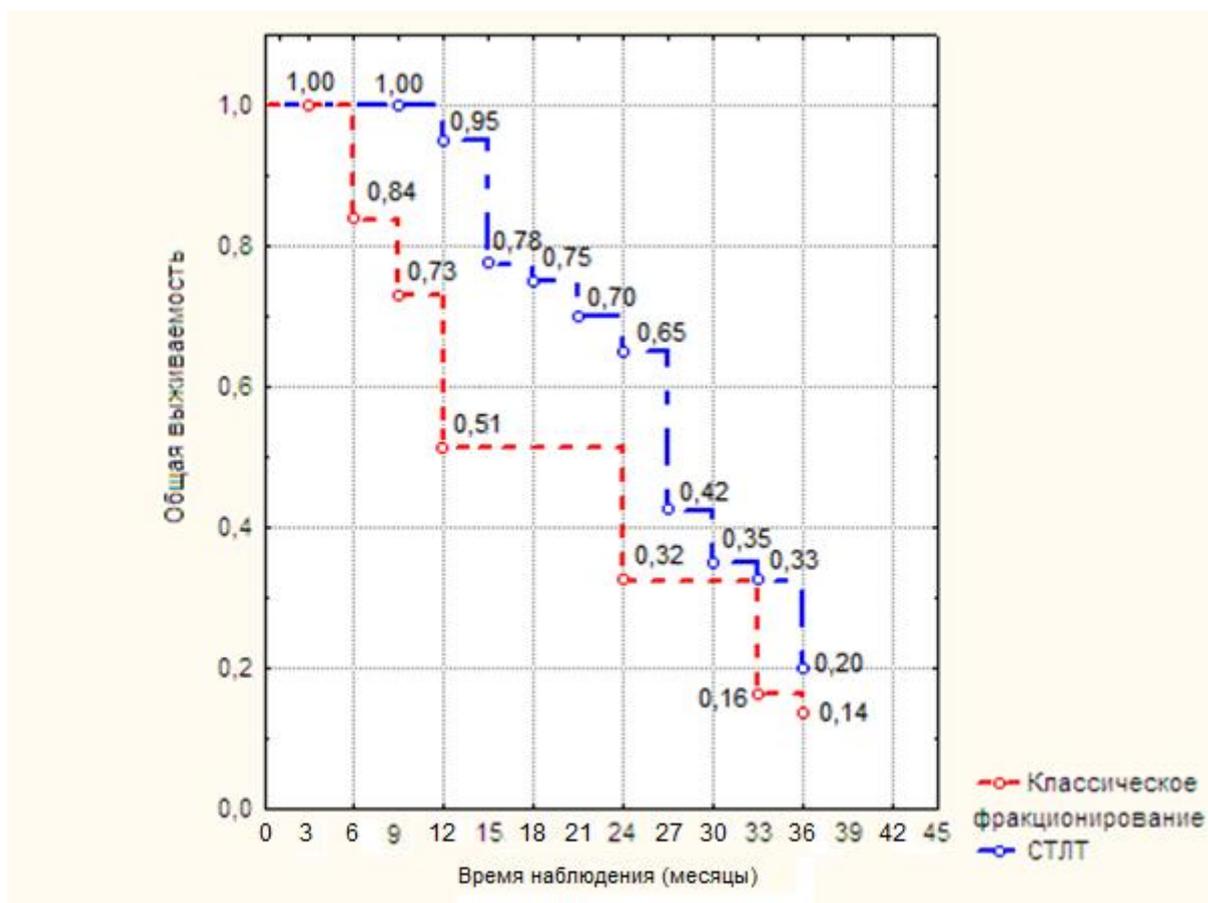
Купирование болевого синдрома при раке поджелудочной железы является важной задачей современной онкологии [16]. Результаты купирования болевого синдрома оценивались нами через 3 мес. После окончания курса лучевой терапии.

После СТЛТ в 90% случаев наблюдалось купирование всех видов болевого синдрома. Слабый и умеренный болевой синдром наблюдался только в 3% и 8% случаев после стереотаксической лучевой терапии. Сильный болевой синдром отсутствовал. Тогда как после традиционного фракционирования все виды болевого синдрома купировались только в 60% случаев, а умеренный и сильный болевой синдром присутствовал в 32% и 3% случаев.

При рецидивном раке после стереотаксической ЛТ болевой синдром отсутствовал в 82% случаев, а умеренный и сильный болевой синдром наблюдался в одинаковом соотношении у 9% пациентов. Тогда как после

традиционного фракционирования только у 60% пациентов отсутствовала любая боль, а умеренная и сильная боль встречалась в 27% и 7% случаев.

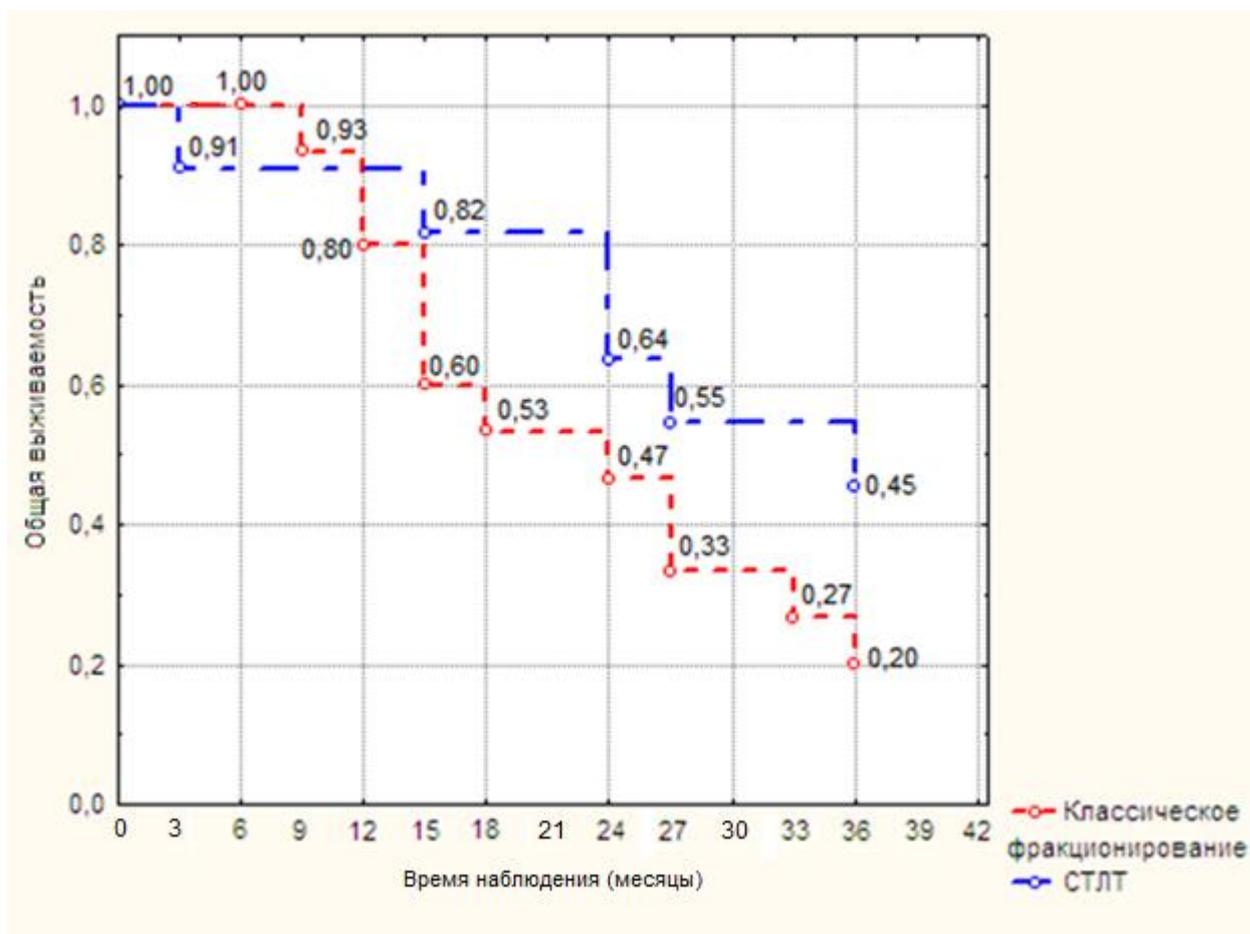
Анализ снижения болевого синдрома после курса лучевой терапии показал преимущество СТЛТ перед классическим фракционированием в значительно более коротком курсе (5 дней против 20-25) с более высокой эффективностью.



**Рисунок 27** - Общая выживаемость 77 больных местнораспространённым раком поджелудочной железы в зависимости от метода ЛТ (Kaplan-Meier). Медиана выживаемости 1а подгруппа (классическое фракционирование) 16 мес., 1б подгруппа (СТЛТ) 25мес.

Проведённый анализ результатов общей выживаемости больных местнораспространённым раком поджелудочной железы показал, что кумулятивная выживаемость лучше при применении СТЛТ. Одногодичная общая выживаемость при местнораспространённом РПЖЖ при СТЛТ 95%, в контрольной группе 54% ( $p=0,03$ ). Двух-трех летняя выживаемость при СТЛТ в

сравнении с традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5% соответственно, медиана выживаемости составила 25 мес., по сравнению с 16 мес. при традиционной ЛТ ( $p=0,008$ ).



**Рисунок 28** - Общая выживаемость больных рецидивным раком поджелудочной железы в зависимости от метода лечения (Kaplan-Meier). Подгруппа 2а (классическое фракционирование) - медиана выживаемости 19,5 мес., подгруппа 2б (СТЛТ) - 28,5 мес.

Такая же тенденция при рецидивном РПЖЖ. Одногодичная выживаемость составляет в группе с СТЛТ 82%, традиционным фракционированием 80% ( $p=0,042$ ), двухлетняя и трехлетняя выживаемость 64% и 47%, 45% и 20% соответственно ( $p=0,044$ ). Медиана выживаемости при СТЛТ 28,5 мес. по сравнению с 19,5 при классике.

Ниже представлены клинические примеры комплексного лечения пациентов, страдающих аденокарциномой поджелудочной железы с включением в программу лучевой терапии методикой СТЛТ.

### 3.1 Клинические примеры

Пример 1. Пациентка Г. 57 лет.

Диагноз: рак головки поджелудочной железы, pT3pN0M0.

Состояние после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), 27.10.10 в ФБГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Гистологическое исследование: очаг до 2,5 см представлен аденокарциномой, G2, R0.

Состояние после 6 курсов химиотерапии по схеме: гемзар (с 15.11.2010 по 22.04.2011)

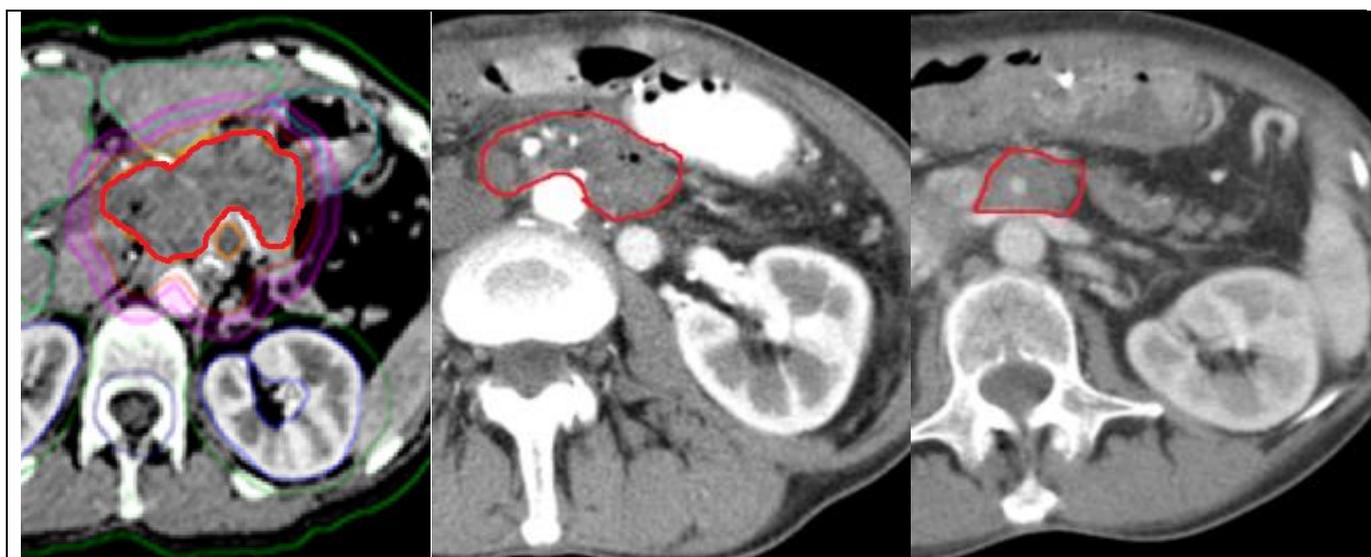
Рецидив заболевания, по данным КТ от 19.05.13 - опухолевый конгломерат 4,6x4,1 см, в толще которого проходят чревный ствол, верхнебрыжеечные артерия и вена.

ПЭТ/КТ от 18.07.13: определяются очаги патологического накопления 18F-ФДГ в объёмном образовании в области резецированной головки поджелудочной железы ( $SUV_{max}$  5,33).

КТ органов брюшной полости от 21.08.13: определяется отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевого конгломерата до 5,8x4,8 см.

С 28.08.13 по 03.09.13 проведён курс стереотаксической лучевой терапии с применением технологии RapidArc, РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр.

КТ органов брюшной полости от 26.05.14: отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров опухолевого конгломерата с 5,6 x 4,8 до 2,0 x 1,8 см, динамическое наблюдение, прогрессирование болезни в виде метастатического поражения печени, забрюшинных лимфатических узлов (11.2016г.). Состояние после 4 –х курсов химиотерапии по схеме: капецитабин. Пациентка умерла 06.03.2017г. от генерализации опухолевого процесса.



А. До СТЛТ

В. Через 2 месяца

С. Через 8 месяцев

**Рисунок 29-** Пациентка Г., 57 лет. Уменьшение объема рецидивной опухоли поджелудочной железы после проведения СТЛТ.

Пример 2.

Больная Ф. 1966 г.р.

Клинический диагноз: рак головки поджелудочной железы, T4N0M0, IIIb стадия, состояние после 6 курсов химиотерапии.

12.02.14 было выполнено хирургическое лечение - наложение холедоходуоденоанастомоза, биопсия опухоли поджелудочной железы. Гистологическое исследование: разрастание умереннодифференцированной протоковой аденокарциномы, G2, Pn1, V1, с распространением комплексов опухоли на прилежащую клетчатку. СА-19-9 от 01.06.14 – 135,4 ммоль/л. СА-19-9 от 14.07.14 – 160,92 ммоль/л.

СА-19-9 от 01.08.14 – 135,4 ммоль/л. СА-19-9 от 15.08.14 – 52,96 ед/мл.

По данным ПЭТ/КТ: головка поджелудочной железы увеличена в размерах за счет опухоли 2,2 x 1,8 см, SUV15,8. В панкреатодуоденальной зоне конгломерат лимфатических узлов без метаболической активности.

Проведён курс дистанционной стереотаксической радиотерапии по заявленному способу - под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов VarianClinac 2300 iX 1323 с применением трёхмерного

планирования (3D CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров энергией фотонов 6 МэВ. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке (Cone - Beam CT) и рентгеновских снимков в киловольтном пучке на ускорителе Clinac 2300 iX . Укладка пациентки производилась с помощью индивидуального фиксирующего средства — вакуумного матраца. Во время сеансов дистанционной лучевой терапии применялась технология защиты пациента LaserGuard . Область облучения: опухоль в области головки поджелудочной железы, парапанкреатическая клетчатка, РОД 7,5 Гр., 5 раз в неделю, СОД 37,5Гр.

После окончания курса лучевой терапии жалобы на общую слабость.

При контрольном обследовании через 1,5 месяца: жалоб нет, СА 19-9 - 33,00 ед/мл.

По данным ПЭТ/КТ: головка поджелудочной железы отчётливо не дифференцируется. Тело и хвост поджелудочной железы прослеживаются на всём протяжении, не увеличены, уровень РФП соответствует фоновым значениям. Увеличенных и/или метаболически активных внутрибрюшинных и забрюшинных лимфоузлов не обнаружено.

При контрольном обследовании стабилизация процесса.

Пациент находится под динамическим контролем в ремиссии.

Пример3.

Больная Н., 15.08.1955 г.р.

Диагноз: рак поджелудочной железы, метастатическое поражение парааортальных лимфоузлов, T4N1M0, IIIв стадия, состояние после лекарственного лечения.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка (вне обострения), остеоартроз тазобедренных суставов.

Анамнез: в марте 2014г. впервые появились опоясывающие боли в поясничной области. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где был

поставлен диагноз «хронический панкреатит». В течение 2 месяцев получала терапию, без эффекта. В связи с усилением болевого синдрома, появлением головокружения, снижением массы тела на 8 кг, обратилась в РБ республики Калмыкия в отделение гастроэнтерологии, где при проведении КТ было выявлено новообразование поджелудочной железы.

По данным МРТ органов брюшной полости (в РОНЦ) от 15.08.14 забрюшинно, преимущественно слева образование 40 x 60 мм, тесно прилежит к брюшной аорте, охватывая чревный ствол.

По данным эзофагогастродуоденоскопии от 19.08.14: данные исследования соответствуют выраженным изменениям в портальной системе. Язвенная болезнь желудка.

По данным МРТ органов брюшной полости от 27.08.2014г. забрюшинно, на границе тела и хвоста поджелудочной железы образование, размером 56 x 58 x 57 мм, тесно прилежит к брюшной аорте, к ножке левого надпочечника. Паранепанкреатическая клетчатка инфильтрирована. Гистологическое исследование от 29.09.2014г.: высокодифференцированная аденокарцинома.

С 08.10.2014 по 26.12.2014 проведено 6 курсов химиотерапии, с выраженным положительным эффектом.

По данным КТ органов брюшной полости от 14.01.2015 забрюшинно, преимущественно слева образование 32 x 23 мм, тесно прилежит к брюшной аорте, охватывая чревный ствол, в головке поджелудочной железы опухоль уменьшилась до 31 мм, опухоль циркулярно охватывал ВБВ более 180°.

В хирургическом лечении отказано.

В анализе крови от 14.01.2015: РЭА – 4,09 нг/мл (в норме <5); СА19.9 = 21,95 (норма менее 37 Е/мл).

По данным ПЭТ/КТ от 26.02.2015 определяется диффузное повышение накопления РФП в участке 25 мм инфильтрации вокруг чревного ствола, SUV 2,64.

Жалобы на периодические боли в эпигастрии.

Проведён курс стереотаксической радиотерапии под контролем визуализации (IGRT) на ускорителе электронов VarianClinac 2300iX 1323 с применением трёхмерного планирования (3DCRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров энергией фотонов 6 МэВ. Верификация плана дистанционной лучевой терапии проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке (Cone-Beam CT) и рентгеновских снимков в киловольтном пучке на ускорителе Clinac 2300iX. Укладка пациентки производилась с помощью индивидуального фиксирующего средства — вакуумного матраца. Во время сеансов дистанционной лучевой терапии применялась технология защиты пациента LaserGuard. Область облучения: опухоль в области головки поджелудочной железы, РОД 7,5Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр; лимфатические узлы в области чревного ствола РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр. Жалобы на незначительную тошноту.

При контрольном обследовании через 1,5 мес.: отмечается положительная динамика. В чревной области определяется конгломерат лимфатических узлов, инфильтрирующий чревный ствол, сосудистую ножку селезёнки, хвост поджелудочной железы, размеры которого уменьшились по сравнению с предыдущим исследованием с 3,2х2,3см до 2,8х1,9см. В головке поджелудочной железы опухолевый узел уменьшился с 3,0см до 2,6см.

При контрольном обследовании стабилизация.

Пациент находится под динамическим контролем, стабилизация.

#### Глава 4. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ

При проведении лучевой терапии рака поджелудочной железы в зону облучения попадают критические органы, которые тесно прилегают к поджелудочной железе, такие как желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий кишечник.

Степень ранних местных лучевых повреждений нормальных тканей оценивалось по шкале EORTC/RTOG. Кожных реакций отмечено не было, ранние местные лучевые повреждения отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта. При 1 степени выраженности должна отмечаться: анорексия с потерей массы тела до 5%, дискомфорт; при 2 степени выраженности ранних лучевых повреждений - анорексия с потерей массы тела более 5%, тошнота, рвота, боли в животе, необходимость приемов анальгетиков; при 3 степени - анорексия с потерей массы тела 15% диарея, атония кишечника, большое количество слизистого и кровянистого отделяемого; при 4 степени - острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, некроз кишечника.

**Таблица 20** – Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы на момент окончания лучевого лечения по шкале RTOG у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы в комплексном лечении с применением традиционного фракционирования, СТЛТ.

Степень токсичности	СТЛТ (n=40 чел)		Классическое фракционирование (n=37 чел)	
	Число больных	%	Число больных	%
0 степень	0	0%	0	0%
1 степень	13	32,5%	0	0%
2 степень	25	62,5%	16	43,2%
3 степень	2	5%	21	56,8%
4 степень	0	0%	0	0%
Всего	40	100	37	100
p	0,0001 (< 0,05)			

При анализе характера и частоты ранних лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы (таблицы № 20,21) можно отметить, что у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность 1 и 2 степени, которая выражалась в дискомфорте со стороны желудочно-кишечного тракта, тошноте и рвоте (32,5%, 62,5% соответственно), тогда как при классическом фракционировании была отмечена более выраженная токсичность 2 и 3 степени, которые выражались тошнотой, рвотой, диареей, болями в животе, потерей массы тела от 5 до 15% (43,2% и 56,8%), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Повреждения 4 степени, такие как: острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение и некроз кишечника, которые могли бы потребовать срочного хирургического вмешательства отмечены не были ни в одном из вариантов лечения.

**Таблица 21** - Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы на момент окончания лучевого лечения по шкале RTOG у больных рецидивным раком поджелудочной железы в комплексном лечении с применением традиционного фракционирования, СТЛТ.

Степень токсичности	СТЛТ (n=11 чел)		Классическое фракционирование (n=15чел)	
	Число больных	%	Число больных	%
0 степень	0	0%	0	0
1 степень	3	27,4%	2	13,3%
2 степень	7	63,6%	6	40%
3 степень	1	9%	7	46,7%
4 степень	0	0%	0	0%
Всего	11	100%	15	100%
p	0,002 (< 0,05)			

У пациентов с рецидивным РПЖЖ при проведении СТЛТ также чаще встречалась токсичность 1 и 2 степени, сопровождающаяся дискомфортом в желудочно-кишечном тракте, тошнотой и иногда рвотой (27,4% и 63,6%), а в контрольной группе преимущественно отмечена токсичность 2 и 3 степени, которая сопровождалась потерей массы тела от 5 до 15%, тошнотой, рвотой, диареей ( $p < 0,05$ ).

Необходимо отметить, что при анализе историй болезни у всех пациентов, получавших лучевую терапию в классическом фракционировании, проводились вынужденные перерывы на дозе 30-32 Гр от 10 до 18 дней, что, безусловно, сказывалось как на качестве жизни, так и на возможности продолжения системной терапии.

Появление ранних лучевых реакций не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений.

**Таблица 22** –Поздняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы по шкале RTOG у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы в комплексном лечении с применением традиционного фракционирования, СТЛТ.

Степень токсичности	СТЛТ (n=39 чел)		Классическое фракционирование (n=32чел)	
	Число больных	%	Число больных	%
0 степень	7	18%	1	3,1%
1 степень	26	66,7%	7	21,9%
2 степень	6	15,3%	14	43,7%
3 степень	0	0%	10	31,3%
4 степень	0	0%	0	0%
Всего	39	100%	32	100%
p	0,0001 (< 0,05)			

**Таблица 23** - Поздняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы по шкале RTOG у больных рецидивным раком поджелудочной железы в комплексном лечении с применением традиционного фракционирования, СТЛТ.

Степень токсичности	СТЛТ (n=11 чел)		Классическое фракционирование (n=15чел)	
	Число больных	%	Число больных	%
0 степень	2	18,1%	1	6,8%
1 степень	7	63,8%	4	26,6%
2 степень	2	18,1%	6	40%
3 степень	0	0%	4	26,6%
4 степень	0	0%	0	0%
Всего	11	100%	15	100%
p	0,002 (< 0,05)			

Проявления поздней токсичности могут отмечаться со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудок, кишечник) в виде: 1 степень - неустойчивый стул, выделение небольшого количества слизи или крови, атрофия слизистой оболочки; 2 степень - умеренные диспепсические явления, выделения слизистой или крови, эрозивно-десквамативный ректит, атрофия слизистой оболочки с телеангиоэктазиями; 3 степень - выраженные диспепсические изменения, уменьшение массы тела более 20%, анемия, язвенный ректит, рубцовоскелеротические изменения; 4 степень - стеноз кишки, ректовагинальные, ректовезикальные свищи.

Поздняя токсичность в группах с местнораспространенным РПЖЖ была оценена у 71 человека и с рецидивным раком-у 26 человек. При анализе поздней токсичности после проведения лучевой терапии в различных режимах фракционирования на область поджелудочной железы (таблицы № 22,23) необходимо отметить, что СТЛТ также более предпочтительно по сравнению с

классическим фракционированием, т.к. наблюдаются статистически значимые различия между двумя группами ( $p < 0,05$ ). При СТЛТ поздняя токсичность 0-2 степени с преобладанием 1 степени выражалась в умеренных диспепсических явлениях, выделением небольшого количества слизи или крови и наблюдалась местнораспространенным РПЖЖ у 66,7% пациентов и в 63,8% случаев у пациентов с рецидивным РПЖЖ. При классическом фракционировании поздняя токсичность наблюдалась различной степени выраженности, наибольшая частота отмечалась 2 степени: 43,7% у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ и 40% у пациентов с рецидивным РПЖЖ и выражалась от неустойчивого стула до умеренных и выраженных диспепсических изменений, сопровождающихся уменьшением массы тела до 20%, появлением слизи и крови в стуле различного количества. В то же время появление тяжелых осложнений в виде рубцово-склеротических изменений и стеноза кишечника не было отмечено в обеих группах.

В силу анатомического расположения поджелудочной железы, близости критических органов для подведения высоких доз лучевой терапии требуется очень точное определение объема облучения. В объем облучения следует включать опухолевое поражение, исключая нормальные ткани. Резюмируя более низкую частоту ранних и поздних лучевых реакций при методике СТЛТ, необходимо отметить, что, несмотря на гиподифракционную доставку дозы, использование современных диагностических подходов к предлучевой подготовке, определение точности опухолевого поражения, выбор современных методик планирования IMRT, VMAT по сравнению с классическим фракционированием, где использовалось 3D планирование, нами было достигнуто уменьшение количества выраженных как ранних, так и поздних лучевых повреждений при стереотаксической гиподифракционной лучевой терапии, что говорит о безопасности методики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак поджелудочной железы имеет достаточно высокие показатели заболеваемости, которые растут в последние десятилетия как у нас в стране, так и за рубежом [6,9,18,183,186]. Зарегистрированных пациентов с диагнозом РПЖЖ в России за последние 5 лет увеличилось почти на 1500 человек (в 2018г. составило 16273 случаев, в 2014г. - 14796 случаев) [9,10].

В то же время, это заболевание является одной из ведущих причин в структуре смертности от злокачественных новообразований.

Актуальность разработки новых подходов к лечению РПЖЖ обусловлена тем, что, несмотря на усовершенствование существующих методов лечения данной патологии, отдаленные результаты остаются крайне неудовлетворительными.

Отсутствие симптомов и признаков раннего РПЖЖ является объективной причиной поздней диагностики. Удельный вес резектабельных случаев РПЖЖ составляет не более 20%, а в 60% случаев заболевание на момент постановки диагноза носит метастатический характер. При этом средняя продолжительность жизни даже у радикально прооперированных больных после хирургического лечения в самостоятельном варианте составляет 12-13 месяцев. Пятилетняя выживаемость по данным ряда авторов составляет от 10 до 25%. Частота местных рецидивов составляет от 20% до 60% [83].

Необходимость контроля местного заболевания, болевого синдрома, улучшение качества жизни пациентов является важной задачей. Кроме того, достижения в области системной химиотерапии и таргетной терапии улучшили контроль за отдалённым метастазированием. Следовательно, с увеличением продолжительности жизни больных роль локальной лучевой терапии в лечении РПЖЖ возрастает.

Стандартного подхода в терапии местнораспространённого и рецидивного РПЖЖ не существует. В настоящее время выделяют два варианта консервативного лечения: химиолучевая терапия (ХЛТ) и химиотерапия.

На сегодняшний день, в соответствии с рекомендациями NCCN (version 1.2019) [145], клиническим рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению рака поджелудочной железы 2018г. [26], практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии 2019г. [23] дистанционная лучевая терапия в режимах традиционного фракционирования является одним из компонентов комплексного лечения нерезектабельных и рецидивных опухолей поджелудочной железы.

Невысокие показатели продолжительности жизни, низкая эффективность, длительность, тяжелая переносимость проводимой стандартной химиолучевой терапии заставляют радиотерапевтов искать другие варианты лучевой терапии.

СТЛТ представляет собой относительно новую разработку в области лучевого лечения и показывает высокие результаты локального контроля при лечении опухолей различных локализаций. Эта методика дистанционной лучевой терапии, использующая более точное высококонформное подведение значительной дозы излучения к экстракраниальной мишени за одну или небольшое количество фракций. Специализированное планирование позволяет достигнуть высокой дозы внутри мишени и высокого градиента дозы за ее пределами (ASTRO 2014 [31]).

В настоящее время остается много вопросов, таких как: величина оптимальной предписанной дозы, оптимизация фракционирования, контроль за движением опухоли, дозиметрические ограничения на органы риска при СТЛТ.

Несмотря на перечисленные сложности, СТЛТ имеет значительную привлекательность, как возможная методика лечения больных РПЖЖ. У пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое лечение первичной или рецидивной опухоли, СТЛТ представляет возможность безопасно подвести высокую дозу к опухоли с соблюдением приемлемых показателей токсичности и является неинвазивным методом обеспечения локального контроля опухоли.

Таким образом, можно заключить, что разработка нового эффективного режима стереотаксической лучевой терапии в лечении больных с местнораспространенным РПЖЖ и рецидивами после радикальных хирургических

вмешательств, который обладал бы высокой клинической эффективностью при низкой токсичности, является актуальным.

Цель нашего исследования состояла в улучшении результатов комплексного лечения больных местнораспространённым и рецидивным раком поджелудочной железы путем усовершенствования методики стереотаксической лучевой терапии.

До настоящего времени в радиологических отделениях нашей страны у больных с местнораспространенным или рецидивным раком поджелудочной железы в планах комплексного лечения использовали конвенциональную и конформную лучевую терапию в режиме классического фракционирования, о чем сообщается в доступной нам литературе. Данный подход использовался и в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России до 2010г. В 2010г. в радиологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была разработана методика стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ.

Методика заключается в подведении дозы только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и пораженных лимфатических узлов, РОД=7,5Гр до СОД=37,5Гр в режиме ежедневного подведения дозы излучения.

При разработке методики стереотаксической лучевой терапии при выборе оптимальной дозы облучения нами использовалась линейно-квадратичная модель. Согласно этой модели использование 5 фракций с разовой дозой 7,5Гр позволяет потенциально снизить риск позднего повреждения здоровых тканей.

Предполагая, что  $\alpha/\beta = 3\text{Гр}$  (для расчёта вероятности возникновения поздних реакций), в  $\text{EQD}_2 = nd (d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta)$  (n - количество фракций, d - доза за фракцию), подведенная доза на опухолевую ткань в этом исследовании (используя среднее 37,5 Гр. за 5 фракций) составила 78,75 Гр., что значительно выше, в сравнении с методикой классического режима фракционирования.

Мы сочли этот дозовый режим фракционирования оптимальным, он должен обладать высоким канцерогенным эффектом, так как эквивалент суммарной дозы

больше 70 Гр. В то же время нами учитывалась дозовая нагрузка на нормальные ткани, которая не должна была превышать толерантные дозы согласно рекомендациям группы QUANTEC (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic).

Результаты нашей работы основываются на анализе клинического материала, включающего 103 больных, из которых 77 с местнораспространенным раком поджелудочной железы, 26 с рецидивным раком поджелудочной железы после различных радикальных вмешательств на поджелудочной железе. Работа состоит из ретроспективной части исследования и проспективной контролируемой.

Непосредственным объектом исследования были больные с местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы, получившие в планах комплексного лечения лучевую терапию в режиме классического фракционирования или стереотаксическую лучевую терапию.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две основные группы. В первую группу вошли пациенты с местнораспространенным раком поджелудочной железы (n=77). Во вторую группу вошли пациенты с рецидивным раком поджелудочной железы (n=26). Две основные группы были разделены на 2 подгруппы, сравнимые по схеме проводимой лучевой терапии: 1a (n=37) и 2a (n=15) получили ЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 54-60 Гр.); 1б (n=40) и 2б (n=11) получили стереотаксическую лучевую.

Всем пациентам ЛТ проводилась в составе комплексного лечения после окончания курсов полихимиотерапии. Количество курсов проведенной полихимиотерапии колебалось в пределах 2-12, среднее значение – 7. Химиотерапия по схемам (гемцитабин, фторурацил) была проведена 69 больным (67%). Полихимиотерапия по схеме FOLFIRINOX была проведена 34 больным (33%). Группы пациентов охарактеризованы по полу, возрасту, распространенности процесса, статусу ECOG, диаметру первичной опухоли, уровню СА-19-9 проведенной химиотерапии.

Показанием к проведению стереотаксической радиотерапии является неоперабельная или нерезектабельная форма рака поджелудочной железы T1-4N0-1M0, а также рецидив заболевания после ранее проведенного хирургического лечения. Размер новообразования до 6,0 см, при выполнении условий соблюдения толерантности здоровых органов (печени, полых органов желудочно-кишечного тракта, почек, спинного мозга). Опухолевый процесс должен быть верифицирован патоморфологически. Из гистологических типов первичных опухолей поджелудочной железы подходит аденокарцинома поджелудочной железы. При оценке показаний к проведению стереотаксической радиотерапии рака поджелудочной железы должны быть рассмотрены все возможности комплексного лечения процесса для достижения наилучших результатов и наибольшей безопасности лечения.

В соответствии с задачами исследования нами был разработан специализированный протокол для предлучевой подготовки больных раком поджелудочной железы, включающий:

1. Модифицированное нами компьютерное томографическое исследование с обязательным контрастированием per os йодированным препаратом и внутривенным контрастным усилением.

2. ПЭТ/КТ исследование с последующим совмещением с КТ-топометрией.

Всем пациентам в рамках предлучевой подготовки проводилась КТ в положении на спине с шагом сканирования 3 мм. Границами зон сканирования являлись позвонки от Th5-Th6 до L5. Положение пациента при проведении КТ полностью воспроизводилось во время всех сеансов лучевого лечения.

Пациентам подгруппы стереотаксической гипофракционной ЛТ нами впервые при проведении предлучевой подготовки с целью более четкой визуализации желудка и двенадцатиперстной кишки было проведено одновременное контрастирование per os раствором йодсодержащего контраста и внутривенного контрастирования (омнипак). За 10 минут до КТ-исследования пациент принимал per os раствор йодированного контраста (для того 4 мл

урографина растворялось в 200 мл воды). Непосредственно при выполнении КТ-исследования внутривенный контраст (омнипак) в количестве 100 мл вводился внутривенно. Для лучшей визуализации опухоли поджелудочной железы и оконтуривания мишени выбиралась венозная фаза наполнения сосудов.

Во время предлучевой подготовки и проведения сеансов лечения использовалась система контроля дыхательных движений (пациент задерживал дыхание на вдохе под контролем системы RPM (Real – time Position Management)). В качестве фиксирующего приспособления при проведении КТ и лучевой терапии использовался индивидуальный вакуумный матрац.

Были выделены 3 объема облучения и структуры согласно протоколу International Commission Radiation Units & Measurements (ICRU №62) 1999 г.

GTV-(Gross Tumor Volume) - макроскопический объем опухоли включал только опухоль в поджелудочной железе, определяемую по данным КТ и ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, и видимые пораженные лимфатические узлы.

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени, в случае стереотаксической гипофракционной ЛТ совпадал с GTV. Зона регионарного лимфоттока включалась нами в CTV только в случае поражённых лимфатических узлов, выявленных на этапе диагностического обследования. В этом основное отличие от определения объемов облучения при классической ЛТ, где в CTV всегда включаются зоны регионарного лимфооттока вне зависимости от видимого поражения.

PTV (Planning Treatment Volume) - планируемый объем мишени — включал CTV с добавлением дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании больного, подвижностью поджелудочной железы в зависимости от фазы дыхания, от наполнения и движения кишечника, особенностями оборудования и с учетом погрешностей при укладках пациента. Отступы на PTV составили от 5 до 13 мм по разным направлениям.

Поджелудочная железа обладает наибольшей подвижностью в кранио-каудальном направлении: по нашим данным поджелудочная железа может

смещаться на 11-13 мм. Подвижность в направлении латеральном и медиальном направлениях составляют 5-10 мм.

OAR (Organat Risk) – органы риска. В случае проведения лучевого лечения больных раком поджелудочной железы органами риска являются двенадцатиперстная кишка, желудок, тонкий кишечник, почки, печень, спинной мозг.

При оконтуривании мы обращали особое внимание на расстояние между PTV и органами риска (желудком и двенадцатиперстной кишкой). В случае тесного прилегания опухоли к критическим органам, особенно двенадцатиперстной кишке, мы считали необходимым сокращать объём PTV за пределами CTV в этом направлении.

У пациентов, получавших лучевую терапию в режиме классического фракционирования, проводилось стандартное 3D конформное физико-дозиметрическое планирование, включая статическое многопольное планирование с разным вкладом полей и использованием многолепесткового коллиматора, клиновидных фильтров.

Для всех групп пациентов для минимизации лучевой нагрузки на органы планирование на трехмерной системе дозиметрического планирования «Eclipse».

Для методики стереотаксической гипофракционной лучевой терапии мы использовали инверсное планирование, которое основано на задании физических и биологических функций, обеспечивающие получение объемом мишени предписанной дозы и минимизирующие лучевую нагрузку на органы риска.

Дозиметрическое планирование такого вида лучевого лечения также имеет свою специфику.

Инверсное планирование основано на задании физических и биологических функций, которые, с одной стороны, обеспечивают получение объемом мишени предписанной дозы, а с другой стороны, ограничивают максимальную дозу в мишени и минимизируют лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани и особенно органы риска.

В соответствии с задачами исследования с целью разработки оптимальной

методики стереотаксической лучевой терапии нами была проведена сравнительная оценка трех методик лучевой терапии 3D, IMRT и VMAT (RapidArc).

При сравнении различных вариантов дозиметрического планирования (3D, IMRT, VMAT) видно, что высокомодулированное дозиметрическое планирование дает возможность улучшения покрытия мишени на 8-10% по сравнению с 3D планированием, при сохранении толерантности доз на органы риска.

С учетом выраженного преимущества высокомодулированного планирования дальнейшее сравнение нами было произведено на 5 пациентах методик VMAT и IMRT.

Покрытие мишени в обоих способах облучения удовлетворяет статистическим критериям по дозе и объёму.

Для IMRT область высокого градиента более узкая, чем для VMAT (RapidArc), т.е. доза за пределами мишени спадает быстрее в IMRT, что важно для облучения поджелудочной железы, которая тесно окружена критическими органами. Использование VMAT (Rapid Arc) создаёт более размытые границы для спада дозы за пределами опухоли, в то время как IMRT делает облучаемый объём компактным.

В результате анализа данных 5 пациентов прослеживается следующая тенденция: покрытие мишени при облучении VMAT(RapidArc)уступает покрытию при облучении IMRT. Причём область высокой дозы, «горячая» точка, одинакова в обоих способах подведения радиации, 105 % предписанной дозы получает примерно 4 % объёма. Что же касается области низкой дозы, «холодной» точки, тут различие более существенное: в VMAT (RapidArc) менее 95 % предписанной дозы получает менее 4 % объёма, в IMRT 95 % предписанной дозы получает менее 1,5 %. Таким образом, IMRT лучше для самой мишени, чем VMAT(RapidArc) с точки зрения покрытия.

Из сравнения  $D_{\max}$  и  $D_{\text{mean}}$ , полученных двенадцатиперстной кишкой, видно: у двух пациентов, рассчитанных по методике VMAT(RapidArc), максимальная доза в двенадцатиперстной кишке меньше, чем в IMRT плане. Максимальную

дозу по двенадцатиперстной кишке порядка 32 Гр удалось создать для трёх пациентов при облучении VMAT, аналогичные попытки в IMRT успешно закончились для двух пациентов.

Из сравнения  $D_{\max}$  и  $D_{\text{mean}}$  на желудок, можно сказать, что у четырех пациентов, рассчитанных методикой VMAT (RapidArc), максимальная доза в желудке меньше, чем в планах IMRT.

Таким образом, при использовании IMRT дозовая нагрузка на окружающие ткани оказывается ниже, чем при VMAT (RapidArc). Это объясняется тем, что при IMRT можно задать подходящие углы гантри, полностью исключая направления по критическим органам. При использовании методики VMAT (RapidArc) облучение происходит со всех направлений, с различной интенсивностью. При облучении методикой VMAT (RapidArc) распределение дозы стремится к однородному, полностью отсутствуют стыки пучков.

Другим важным отличием IMRT и VMAT (RapidArc) является продолжительность процедуры облучения: при VMAT (RapidArc), благодаря непрерывному отпуску дозы по ходу движения гантри и лепестков, время облучения меньше, в то время как при IMRT значительная часть времени уходит на перемещение гантри в заданный угол и установку лепестков в заданное положение.

За более длительное время процедуры облучения происходит большее смещение органов за счет их движения, изменение их взаимной топологии и, следовательно, размытию изодозных кривых в облучаемом объёме. Это особенно критично при близком расположении двенадцатиперстной кишки и желудка по отношению к поджелудочной железе. Не последним отличием будет и экономическая целесообразность VMAT (RapidArc): короткое время процедуры позволяет пролечить большее количество пациентов. Имобилизация пациентов и визуализация положения опухоли при лечении как IMRT, так и VMAT (RapidArc) происходит одинаково.

Комплексный подход, который ранее практически не применяли для решения задач планирования у больных раком поджелудочной железы, позволил

детализировать труднодоступные зоны в поджелудочной железе, детализировать особенность опухоли и уточнить зону её распространения, что крайне важно для планирования прецизионной стереотаксической лучевой терапии с применением высоких доз облучения и позволяет избежать развития тяжёлых осложнений.

Одной из задач настоящей работы было провести сравнительную оценку результатов лечения при классическом фракционировании и при проведении стереотаксической лучевой терапии у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. В сопоставимых по основным параметрам группах больных эффективность лечения оказалась существенно выше в группе с применением СТЛТ.

При сравнении результатов общей выживаемости больных местнораспространенным раком поджелудочной железы при комплексном лечении с использованием СТЛТ однолетняя выживаемость достигла 95%, тогда как в контрольной группе эти цифры составляют 54%. Существенная разница сохраняется и при сравнении двух - и трехлетней выживаемости при анализе комплексного лечения с включением СТЛТ методики перед традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5% соответственно).

В нашем исследовании при лучевой терапии методикой СТЛТ в сравнении с традиционной стабилизация была достигнута у 50% и 29,7% пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы и у 54,5% и 33,3% у пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы соответственно. Показательной оказалась разница и в достижении частичной регрессии 30% у больных с СТЛТ и только у 16% в контрольной группе с местнораспространенным раком поджелудочной железы и у 36,3% и 13,3% пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы соответственно. И, несмотря на высокую радиорезистентность опухоли у 2 пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы был достигнут полный ответ, что составило 5%, и в этом мы усматриваем еще один факт, что используемая нами методика обладает высокой абляционной возможностью.

Применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных с местнораспространённым раком поджелудочной железы однолетний контроль увеличился с 41% до 78%, 2-х летний с 31% до 59% и 3-х летний с 5% до 18% ; при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2%, с 29,3% до 61% и 18% до 43% , соответственно.

Анализ снижения болевого синдрома после курса лучевой терапии показал преимущество СТЛТ перед классическим фракционированием. После СТЛТ в 90% случаев с местнораспространенным и 81,8% случаев с рецидивным РПЖЖ отмечено отсутствие болевого синдрома, в 70% случаев наблюдалось купирование всех видов болевого синдрома. В 15% случаев купировался сильный болевой синдром и в 45% случаев умеренный болевой синдром. Слабый болевой синдром отмечался только у 2,5% случаев после СТЛТ с местнораспространенным РПЖЖ и у 9,1% случаев с рецидивным РПЖЖ. Тогда как после традиционного фракционирования всего у 37,8% пациентов отмечалось купирование болевого синдрома. Между тем сильная боль сохранилась у 2,7% пациентов с местнораспространенным РПЖЖ и у 6,7% с рецидивным РПЖЖ, умеренная-у 32,4% пациентов с местнораспространенным РПЖЖ и у 26,6% с рецидивным РПЖЖ. Таким образом, преимущество СТЛТ при снятии болевого синдрома заключается в значительно более коротком курсе (5 дней против 20-25) с высокой эффективностью.

При анализе характера и частоты ранних лучевых реакций со стороны органов пищеварительной системы можно отметить, что у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ при проведении СТЛТ преимущественно встречалась токсичность 1 и 2 степени (32,5%, 62,5% соответственно), тогда как при классическом фракционировании была отмечена токсичность только 2 и 3 степени (43,2% и 56,8%), что достоверно выше. У пациентов с рецидивным РПЖЖ также при проведении СТЛТ чаще встречалась токсичность 1 и 2 степени (27,4% и 63,6%), а в контрольной группе преимущественно отмечена токсичность 2 и 3 степени.

Необходимо отметить, что при анализе историй болезни у всех пациентов, получавших лучевую терапию в классическом фракционировании, проводились вынужденные перерывы на дозе 30-32 Гр. от 10 до 18 дней, что, безусловно, сказывалось как на качестве жизни, так и на возможности продолжения системной терапии.

Появление ранних лучевых реакций не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений.

Поздняя токсичность в группах с местнораспространенным РПЖЖ была оценена у 71 человека и с рецидивным раком у 26 человек. При анализе поздней токсичности после проведения лучевой терапии в различных режимах фракционирования на область поджелудочной железы необходимо отметить, что СТЛТ также более предпочтительно по сравнению с классическим фракционированием, т.к. наблюдаются статистически значимые различия между двумя группами. При СТЛТ поздняя токсичность наблюдалась 0-2 степени с преобладанием 1 степени (66,7%) с местнораспространенным РПЖЖ и 63,8% у пациентов с рецидивным РПЖЖ. При классическом фракционировании поздняя токсичность наблюдалась 0-3 степени. Наибольшая частота отмечалась 2 степени: 43,7% у пациентов с местнораспространенным РПЖЖ и 40% у пациентов с рецидивным РПЖЖ.

Резюмируя более низкую частоту ранних и поздних лучевых реакций при методике СТЛТ, необходимо отметить, что, несмотря на гиподифракционную доставку дозы, использование современных диагностических подходов к предлучевой подготовке, определение точности опухолевого поражения, выбор современных методик планирования IMRT, VMAT (Rapid Arc) по сравнению с классическим фракционированием, где использовалось 3D планирование, можно говорить о безопасности методики СТЛТ.

Таким образом, можно заключить, что при прочих равных условиях наибольшее значение имеет выбор адекватной методики лечения применительно к конкретной клинической ситуации. Наши наблюдения подтверждают высокую терапевтическую эффективность разработанного и апробированного варианта

стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования дозы излучения в комплексном лечении больных местнораспространенным и рецидивным раком поджелудочной железы. Предпочтительность режима стереотаксической лучевой терапии не вызывает сомнений в отношении клинической эффективности. Следует отметить, что использованный режим лучевой терапии характеризуется более низкой токсичностью по сравнению с классическим вариантом лучевой терапии. Полученные фактические данные позволили прийти к следующим выводам.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые в России на большом количестве пациентов усовершенствована методика стереотаксической лучевой терапии, которая позволила сократить курс лучевого лечения с 5 недель до 5 дней, не ухудшив онкологические результаты лечения.

2. Разработанный протокол предлучевой подготовки, внедрение различных вариантов высокомодулированного дозиметрического планирования даёт возможность улучшения покрытия мишени на 8-10% по сравнению с 3D планированием при сохранении толерантности доз на органы риска. Выбор методики высокомодулированного облучения должен быть персонализирован в зависимости от анатомических особенностей пациента.

3. Применение стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией достоверно повысило частоту локального контроля: в группах больных с местнораспространённым раком поджелудочной железы однолетний контроль увеличился с 41% до 78% ( $p=0,02$ ), 2-х летний с 31% до 59% ( $p=0,028$ ) и 3-х летний с 5% до 18% ( $p=0,04$ ); при рецидивах заболевания - с 33,3% до 78,2% ( $p=0,04$ ), с 29,3% до 61% ( $p=0,045$ ) и 18% до 43% ( $p=0,047$ ), соответственно. Одногодичная выживаемость при местнораспространённом РПЖЖ при СТЛТ 95%, в контрольной группе 54% ( $p=0,03$ ) двух- и трехлетней выживаемости при СТЛТ в сравнении с традиционным фракционированием (65% и 35,1%, 20% и 13,5% соответственно) ( $p=0,008$ ). При рецидивном РПЖЖ одногодичная выживаемость составляет в группе с СТЛТ 82%, традиционным фракционированием 80% ( $p=0,042$ ), двухлетняя и трехлетняя выживаемость 64% и 47%, 45% и 20% соответственно ( $p=0,044$ ).

4. Оценка динамики болевого синдрома показала преимущество стереотаксической лучевой терапии. Купирование всех видов болевого синдрома при стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией увеличилось с 38,8% до 70% ( $p=0,0002$ ) при местнораспространённом раке поджелудочной железы и с 33,4% до 64% ( $p=0,03$ ) при рецидивном раке поджелудочной железы.

5. Разработанная методика СТЛТ позволила снизить частоту ранних и поздних лучевых реакций. У пациентов с местнораспространённым раком поджелудочной железы при проведении стереотаксической лучевой терапии частота ранней токсичности со стороны органов пищеварительного тракта 1 и 2 степени по шкале RTOG/EORTC составила 32,5%, 62,5% соответственно, тогда как при классическом фракционировании 1 степень не была отмечена ни у одного пациента, а токсичность 2 и 3 степеней составила 43,2% и 56,8%, соответственно ( $p=0,0001$ ). У пациентов с рецидивным раком поджелудочной железы при проведении стереотаксической лучевой терапии ранняя токсичность 1 и 2 степени выявлена у 27,4% и 63,6%, при классическом фракционировании ранняя токсичность 2 и 3 степени составила 40% и 46,7% ( $p=0,02$ ). Поздняя токсичность 2 и 3 степени со стороны органов пищеварительного тракта по шкале RTOG/EORTC у больных МРРПЖЖ отмечена у 33% при СТЛТ против 74% в группе с традиционным фракционированием ( $p=0,0001$ ). Та же тенденция отмечена у пациентов с рецидивным РПЖЖ - 2 и 3 степени лучевых повреждений зарегистрированы в 36% случаев при проведении СТЛТ в сравнении с 63% - при классическом фракционировании дозы ( $p=0,002$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лучевая терапия пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ методикой СТЛТ в режиме гипофракционирования может быть реализована в радиотерапевтических отделениях 2,3 уровней медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями.

2. Методика СТЛТ больных с местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ в режиме гипофракционирования заключается в подведении дозы излучения только к поражению первичной или рецидивной опухоли поджелудочной железы и пораженных лимфатических узлов, РОД=7,5Гр до СОД=37,5Гр ( 78,75 иГр ) в ежедневном режиме на линейных ускорителях с применением многолепесткового коллиматора, по технологии IMRT, VMAT. Применение данной методики позволяет значительно повысить изоэффективную СОД на опухолевое поражение поджелудочной железы по сравнению с традиционным режимом фракционирования дозы излучения и сокращает курс лучевого лечения с 27-30 до 5 фракций.

3. До начала лучевого лечения необходимо проведение ЭФГДС с целью исследования состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки для выявления возможного прорастания опухоли, исходящей из поджелудочной железы, наличия язв слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, и различных воспалительных и диспластических процессов. Прорастание опухоли в соседние органы является диагностически неблагоприятным признаком для проведения лучевой терапии. Наличие воспалительных и язвенных изменений на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки является показанием для проведения противовоспалительного лечения до начала стереотаксической лучевой терапии.

4. Компьютерная томография пациента проводится в положении, соответствующем лечебному с использованием иммобилизационных приспособлений с шагом сканирования 3 мм. Границами зон сканирования являлись позвонки от Th5-Th6 до L5. При выполнении КТ-топометрии

проводится контрастирование перос препаратом йодированного контрастного вещества и выполнение внутривенного контрастного усиления. Положение пациента при проведении КТ полностью воспроизводилось во время всех сеансовлучевого лечения.

5. Для оконтуривания мишени выбирается венозная фаза наполнения сосудов. Опционально использование системы контроля дыхательных движений с задержкой дыхания на вдохе.

6. Выбор клинического объема облучения у больных местнораспространенным и рецидивным РПЖЖ основывается на диагностических данных, включающих: КТ, МРТ, ПЭТ – КТ.

7. GTV -(Gross Tumor Volume) - макроскопический объем опухоли включал только опухоль в поджелудочной железе, определяемую по данным КТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, и видимые пораженные лимфатические узлы.

CTV (Clinical Target Volume) – клинический объем мишени, в случае стереотаксической гипофракционной ЛТ совпадалсGTV. Зона регионарного лимфоттока включалась нами в CTV только в случае поражённых лимфатических узлов, выявленных на этапе диагностического обследования. В этом основное отличие от определения объемов облучения при классической ЛТ, где в CTV всегда включаются зоны регионарного лимфооттока вне зависимости от видимого поражения.

PTV (Planning Treatment Volume) - планируемый объем мишени — включал CTV с добавлением дополнительного отступа, что связано с возможным изменением положения органов при дыхании больного, подвижностью поджелудочной железы в зависимости от фазы дыхания, от наполнения и движения кишечника, особенностями оборудования и с учетом погрешностей при укладках пациента. Отступы на PTV составили от 5 до 13 мм по разным направлениям.

OAR (Organ at Risk) – органы риска. В случае проведения лучевого лечения больных раком поджелудочной железы органами риска являются двенадцатиперстная кишка, желудок, тонкий кишечник, почки, печень, спинной

МОЗГ.

При оконтуривании мы обращали особое внимание на расстояние между PTV и органами риска (желудком и двенадцатиперстной кишкой). В случае тесного прилегания опухоли к критическим органам, особенно двенадцатиперстной кишке, мы считали необходимым сокращать объём PTV за пределами CTV в этом направлении.

Расчёт дозиметрической программы радиотерапии следует осуществлять с помощью компьютерной трехмерной системы планирования.

Верификация плана.

Дозы облучения: РОД 7,5 Гр, СОД 37,5 Гр пучком фотонов, IMRT, VMAT (RapidArc).

Ограничения:

Желудок.  $D_{\max} < 32$  Гр, объем, получающий 18 Гр, не должен превышать  $10 \text{ см}^3$ .

Двенадцатиперстная кишка.  $D_{\max} < 32$  Гр, объем, получающий 12,5 Гр, не должен превышать  $10 \text{ см}^3$ , а объем, получающий 18 Гр., не должен превышать  $5 \text{ см}^3$ .

Максимальная доза на тощую и подвздошную кишку не должна превышать 35 Гр, объем, получающий 19,5 Гр, не должен превышать  $5 \text{ см}^3$ .

Максимальная доза на ободочную кишку не должна превышать 38 Гр, объем, получающий 25 Гр, не должен превышать  $20 \text{ см}^3$ .

Хотя бы  $700 \text{ см}^3$  объема печени должны получать менее 21 Гр.

Хотя бы  $200 \text{ см}^3$  объема коркового вещества почки должны получать менее 17,5 Гр.

Максимальная доза на спинной мозг не должна превышать 30 Гр, объем, получающий 23 Гр, не должен превышать  $0,35 \text{ см}^3$ , а объем, получающий 14,5 Гр, не должен превышать  $1,2 \text{ см}^3$ .

Визуализация проводится ежедневно, перед каждым сеансом лучевой терапии, в коническом пучке методом совмещения по мягким тканям с последующей коррекцией координат терапевтического стола.

Для более точной визуализации таких органов риска как желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка с учётом их выраженной подвижности, за 10 минут перед визуализацией в коническом пучке проводится контрастирование per os йодсодержащим препаратом.

На протяжении всего курса СТЛТ больным следует назначать поддерживающую общеукрепляющую и противовоспалительную терапию для профилактики и лечения острых и хронических лучевых повреждений пищеварительной системы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

3DCRT (3 Dimension Conformal Radiation Therapy) –трехмерная конформная лучевая терапия.

ASTRO (American Society for Radiation Oncology) - американское общество радиационной онкологии

CTV (Clinical Target Volume) –клинический объем мишени

GTV (Gross Tumor Volume) –видимый объем мишени

IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) –лучевая терапия с модуляцией интенсивности

OR (Organ at Risk) –орган риска

PTV (Planning Target Volume) –планируемый объем мишени

QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) – количественный анализ реакции нормальных тканей в клинике.

VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) - лучевая терапия с модуляцией интенсивности динамическими арками

БЭД - биологически эквивалентная доза, Гр.

ГДО - гистограмма доза-объем

Гр - Грей

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДПК - двенадцатиперстная кишка

КТ - компьютерная томография

ЛКМ - линейно-квадратичная модель

ЛТ - лучевая терапия

ЛУ - лимфоузлы

ЛУЭ - линейный ускоритель электронов

МЛК - многолепестковый коллиматор

МРРПЖ - местнораспространенный рак поджелудочной железы

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОВ - общая выживаемость

ПЭТ/КТ - позитронная эмиссионная компьютерная томография

РОД - разовая очаговая доза

РПЖЖ - рак поджелудочной железы

СОД - суммарная очаговая доза

СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия

ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ФДГ - фтор-дезоксиглюкоза

ХЛТ - химиолучевая терапия

ХТ - химиотерапия

ЭУЗИ - эндоваскулярное ультразвуковое исследование

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Арсеньев, А.И. Стереотаксическая лучевая терапия в лечении ранних форм немелкоклеточного рака лёгкого / А.И. Арсеньев, С.И.Новиков, С.В. Канаев, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов, А.В. Нефёдова, С.А.Тарков, А.О. Нефёдов // Вопросы онкологии. – 2018. - №5 – С. 638-644.
2. Базин, И.С. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы / И.С. Базин, И.А., Покатаев, А.С. Попова // Злокачественные опухоли. -2016. – Т.21. - №4 – С. 20-25.
3. Восканян, С. Э. Опыт радикального хирургического лечения местнораспространенного рака головки поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов мезентерико–портальной системы и висцеральных ветвей брюшной аорты/ С.Э. Восканян, К.В. Котенко, Ю.Г. Трофименко, А.И. Артемьев, Д.А. Забежинский, М.В. Шабалин // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 12. – Т.1. – С. 44–45.
4. Гальперин, Э.И. Дифференцированный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи./ Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе. П.С. Ветшев, Т.Г. Дюжева // Аналы хирургической гепатологии.- 2019.- №2. – стр.10-24.
5. Гладилина, И.А. Лучевая и химиолучевая терапия местнораспространённого рака поджелудочной железы./ И.А. Гладилина, И.А.Фанштейн. М.А. Шабанов, М.В. Черных, Ю.А. Лоптев // Медицинская физика. – 2009.- №3 (43).- стр. 36-43.
6. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г./ М.И. Давыдов, Е.М. Аксель.- Москва: Изд – во РОНЦ, 2014. - 226 с.
7. Долгушин, Б.И. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны /Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Г.Т. Синюкова, А.М. Нечипай, В.Г. Коломин, С.В. Ширяев, О.В. Чистякова, И.А.

Титова, А.В. Кукушкин, Б.М. Медведева // Практическая онкология. – 2004.-Т. 5, № 2. – С.77-84.

8. Канингем, Д. Фаза 3 рандомизированного сравнения гемцитабина с гемцитабином плюс капецитабином у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы/Д. Канингем // Журнал клинической онкологии. - 2009.- №27. - С.5513 - 5518.

9. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году/ А.Д. Каприн, Г.В. Старинский, Г.В. Петрова. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 236 с.

10. Кармазановский, Г.Г. Опухоли головки поджелудочной железы: Точность КТ в оценке резектабельности/ Г.Г. Кармазановский, В.Д. Федоров, В.А. Кубышкин//AbdomImaging. - 2005. -№3. - С.488-500.

11. Кубышкин, В.А. /Рак поджелудочной железы / В.А.Кубышкин, В.А. Вищневский // Медпрактика. - 2003. №5. – С. 380.

12. Климанов, В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планировании дистанционной лучевой терапии: учебное пособие / В.А. Климанов. - М.: НИЯУ МИФИ, 2011. - 500 с.

13. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований. Обзор толерантности нормальных тканей: Проект Quantec /под редакцией С.И. Ткачева. – М., 2015. - 250 с.

14. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей: пособие для врачей. Москва: – 2005. – 40 с.

15. Назаренко А.В., Оценка эффективности стереотаксической лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с местнораспространённым и рецидивным нерезектабельным раком поджелудочной железы./ А.В. Назаренко,

Я.Р. Знаткова, И.В. Сагайдак, С.И. Ткачѳв/ Медицинский Альманах. – 2018. - №6. – С.175 - 177.

16. Назаренко А.В., Применение стереотаксической лучевой терапии для снятия болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы. / А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, И.В. Сагайдак, С.И. Ткачѳв, С.Б. Алиева/ Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2018.- №3, Т.11 - С. 208-212.

17. Назаренко А.В. Физико-дозимитрическое планирование в стереотаксической лучевой терапии рака поджелудочной железы./ А.В. Назаренко, Я.Р. Знаткова, И.В. Сагайдак, С.И. Ткачѳв, С.Б. Алиева / Медицинский алфавит, серия «Диагностика и онкотерапия». – 2018. – Т.2 – С.49 – 53.

18. Патютко, Ю.И. Современное хирургическое и комбинированное лечение у больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны/ Ю. И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Агарян// Практическая онкология. - 2004. - №2. - С. 105.

19. Патютко, Ю.И. Гепатопанкреатодуоденальная резекция - есть ли перспективы?/ Ю. И. Патютко, Н.Е. Кудашкин, А.Г. Котельников// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. - №8. - С. 41-46.

20. Патютко, Ю.И. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы / Ю.И. Патютко, Н.Е. Кудашкин, А.Г. Котельников, О.В. Чистякова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №9 - С. 13-20.

21. Патютко, Ю.И. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы/ Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак //Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2006. - Т.17. - №2. - С. 36-37.

22. Патютко, Ю.И. Протоковый рак головки поджелудочной железы: есть ли успехи в лечении? / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян и др. // Ан. хир. гепатол. - 2008. – Т.13. - №4. – С. 10-18.

23. Покатаев, И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы / И.А. Покатаев, С. Б. Алиева, О.А. Гладков, В.Е. Загайнов, Н.Е. Кудашкин, Ю.И. Патютко, Д.В. Подлужный, А.А.Трякин// Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2019. – Т.9. - №3. - С. 456–468.
24. Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия. Т. 2: учебное пособие/ Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян. – М.: Геотар – Медиа, 2010. – 192 с.
25. Шалимов, С.А. Рак поджелудочной железы / С.А. Шалимов, Д.С. Осинский, В.А. Черный и др. - Киев: Основа, - 2007. – 313 с.
26. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. /Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы/Министерство здравоохранения Российской Федерации. - 2018. – 36 с.
27. Тулин, П.Е. ПЭТ/КТ в диагностике рака поджелудочной железы: обзор литературы/ П.Е. Тулин, М.Б. Долгушин, Д.И. Невзоров, П.В. Кочергин, Ю. И. Патютко // Медицинская визуализация. - 2018. - Т.22. - №1. - С. 57-67.
28. Файнштейн, И.А. Современная тактика хирургического лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы/ И.А. Файнштейн . – М. 2013. – 236 с.
29. Щепотин, И.Б. Рак поджелудочной железы: критерии резектабельности/ И.Б. Щепотин, А.В. Лукашенко, Е.А. Колесник, Д.А. Разумей, В.В. Приймак, В.В. Шептицкий, Г.В.Головко, Г.В. Лаврик, А.А. Халиева // Клиническая онкология. – 2011. - №4. - С.35
30. Abbas, G. Digital Pancreatectomy for Pancreatic Cancer /G. Abbas, G.R. Gecelter, D.B. Evans // PancreaticCancer.- 2002.- P.222-228.
31. Reston, V. A. ACR-ASTRO practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy/V.A. Reston// American College of Radiology. - 2014. - p.367.
32. Ahn, S.S1. Indicative findings of pancreatic cancer in prediagnostic CT/ S.S1. Ahn, M.J. Kim , J.Y. Choi , H.S. Hong , Y.E. Chung , J.S. Lim //Eur Radiol. - 2009-N.10.- P. 2448-2455.

33. Alexakis, N. Current standards of surgery for pancreatic cancer / N. Alexakis, C. Halloran, M. Raraty et al. // Br. J. Surg. 2004. -Vol. 91. - N11. – P.1410-1427.
34. Annovazzi, A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonendocrine neoplastic disorders of the gastrointestinal tract/ A. Annovazzi, M. Peeters, A. Maenhout et.al. //Gastroenterology. - 2003. - N.125. - P.1235–1245.
35. Arslan, A. Pancreatic carcinoma: MR, MR angiography and dynamic helical CT in the evaluation of vascular invasion/ A. Arslan, T. Buanes, J.T. Geitung // Eur J Radiol. – 2001. - N.38. - P.151–159.
36. Arslan, A. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium/A. Arslan et.al.// US National Library of Medicine National Institutes of Health. - 2010. – p.1015 - 1023.
37. Aslanian, H. EUS diagnosis of vascular invasion in pancreatic cancer: surgical and histologic correlates. / H. Aslanian, R. Salem, J. Lee // Am J Gastroenterol. - 2005. - N.100. - P.1381–1385.
38. Baek, S.Y. Two-dimensional multiplanar and three-dimensional volume-rendered vascular CT in pancreatic carcinoma: interobserver agreement and comparison with standard helical techniques/ S.Y., Baek, D.H. Sheafor, M.T. Keogan M.T. //AJR Am J Roentgenol. - 2001. - N.176. - P.1467–1473.
39. Balaban, E.P. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline/ E.P. Balaban et.al. // Journal of Clinical Oncology. - 2016. - N.34(22). - P. 2654-2668.
40. Balci, N.C. Radiologic diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. / N.C. Balci, R.C. Semelka //Eur J Radiol. – 2001. - N.38. - P.105–112.
41. Barreiro, C.J. Diagnostic laparoscopy for periampullary and pancreatic cancer: what is the true benefit/ C.J. Barreiro, K.D. Lillemoe, L.G. Koniaris et.al.//J Gastrointest Surg. - 2002. - N.6. - P.75–81.
42. Bemelman, W.A. Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region/ W.A. Bemelman,

L.T. de Wit, O.M. van Delden O.M. //Br J Surg. – 1995.- N.82.- P.820–824.

43. Bentzen, S.M. Molecular imaging-based dose painting: a novel paradigm for radiation therapy prescription/ S.M. Bentzen, V. Gregoire// Semin Radiat Oncol. - 2011. - N.21. - P.101–110.

44. Bernard, M.E. Initial Results of a Prospective Study of adjuvant Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy for Close or Positive Marging/ M.E. Bernard, P.A. Sutera, N.A.Larrobino, K. Quan, S. Burton, W. Bahary, M. Hogg, A. Zureikat, D.E. Heron//Adv Radiat Oncol. -2018.- p. 294-301. doi: 10.1016/j.adro.2018.1.007. Collection 2019 Apr-Jun.

45. Blackstock, A.W.Irinotecangemcitabine followed by twice-weekly gemcitabineradiation in locally advanced pancreatic cancer/A.W. Blackstock, S.A. Melin, J.M. Butler, S. Patton, B. Pineau, D. Albertson, R. Howerton, E. Levine// Oncology (WillistonPark). - 2002. - N.16. - P.25-28.

46. Blackstock, A.W. Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 89805: phase II chemoradiation trial using gemcitabine in patients with locoregional adenocarcinoma of the pancreas/ A.W. Blackstock, J.E. Tepper, D. Niedwiecki et. al. // Int J Gastrointest Cancer. – 2003. – 34. – P. 107-116.

47. Bohra, M. Surgical palliation of advancer pancreatic cancer / M. Bahra, D. Jacob// Recent Results Cancer Res. - 2008. – Vol. 177. – P.11-120.

48. Bold, R.J. Major vascular resection as part of pancreaticoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis/ R.J. Bold, C. Charnsangavej, K.R. Cleary//J Gastrointest Surg. - 1999. - N.3. -P.233–243.

49. Böttger, T.C. Diagnosing and staging of pancreatic carcinoma-what is necessary? / T.C., Böttger, J. Boddin, C. Düber et. al. //Oncolog. - 1998. –N.55.- P.122–129.

50. Brüegel, M. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique/ M. Brüegel, K. Holzapfel, J. Gaa, K.Woertler, S.Waldt, B.Kiefer// Eur. Radiol.- 2008.- N.18.- P.477–485.

51. Brüegel, M. Vascular invasion in pancreatic cancer: value of multislice

helical CT/ M. Brügel, E.J. Rummeny M. Dobritz //Abdom Imaging. - 2004. - N.29. - P.239–245.

52. Brugge, W.R. The use of EUS to diagnose malignant portal venous system invasion by pancreatic cancer/ W.R. Brugge, M.J. Lee, P.B. Kelsey //GastrointestEndosc. – 1996.- N.43,P. 561–567.

53. Brunner, T.B. SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic window/ T.B. Brunner, U. Nestle, A.L. Grosu et. al. //Radiother Oncol. – 2015. - N. 114. - P. 109-116.

54. Buchs, N.C. Vascular invasion in pancreatic cancer: evaluation of endoscopic ultrasonography, computed tomography, ultrasonography, and angiography/ N.C. Buchs, J.L. Frossard , A. Rosset et. al. //Swiss Med Wkly. - 2007. - N. 137. - P. 286–291.

55. Burcharth, F. Resection of cancer of the body and tail of the pancreas / F. Burcharth, J. Trillingsgaard, S.D. Olsen et. al. // Hepatogastroenterol. - 2003. – Vol. 50, N50. – P.563 - 566

56. Burris, H.A . Improving the survival and clinical benefits of gemcitabine as a first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial/ H.A . Burris et. al.// Journal of Clinical Oncology. - 1997. - N.15, P. 2403–2413.

57. Cameron, J. L. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies/ J. L. Cameron, T.S. Riall, J. Coleman et. al. // Ann Surg. – 2006. – N.244. – P. 10-15.

58. Cameron, J. L. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience/ J. L., Cameron et. al.//J GastrointestSurg. –2006.- N.10(9).- P.1199-210.

59. Chauffert, B. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann pancreatic cancer. Definitive results of the 200-01 FFCD/SFRO study/ B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain et. al.//Ann Oncol. -2008. - N.19. - P. 1592-1599.

60. Chang, D.T. Stereotactic radiotherapy for unresectable adenocarcinoma of

the pancreas/ D.T. Chang, D. Schllenberg, J. Shen et. al.//Cancer. – 2009. - N. 115. - P. 665-672.

61. Chua, T.C. Extended Pancreaticoduodenectomy with Vascular Resection for Pancreatic Cancer: A Systematic Review / T.C. Chua, A. Saxena // J.Gastrointest. Surg. - 2010. – Vol. 9. - N4. – P. 10 -15.

62. Chung, H.W. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer/ H.W. Chung, S.M. Bang, S.W Park et. al.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – N.60. – P. 1494-1501.

63. Chung, S.Y. Dose escalation in locally advanced pancreatic cancer patients receiving chemoradiotherapy/ S.Y. Chung, J.S. Chang, B.M. Lee et. al.// Radiother Oncol. -2017. - N. 123(3) . - P. 438-445.

64. Chuong, M.D. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated / M.D. Chuong, G.M. Springett, J.M. Freilich, et. al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2013. – N.86. – P. 516-522.

65. Chuong, M.D. Induction gemcitabine-based chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiation therapy achieve high margin-negative resection rates for borderline resectable pancreatic cancer / M.D. Chuong, G.M. Springett, J. Weber, et al. // J Radiat Oncol. - 2012. – N.1. – P. 273-281.

66. Clarke, D.L. Preoperative imaging of pancreatic cancer: a management-oriented approach/ D.L. Clarke, S.R. Thomson, T.E. Madiba T.E., et al. // J Am Coll Surg.- 2003. – N. 196. - P. 119–129.

67. Coleman, R.E. Preliminary Evaluation of F-18 Fluorocholine (FCH) as a PET Tumor Imaging Agent / R.E. Coleman, T.R. DeGrado, S. Wang , S.W. Baldwin, M.D., Orr, R.E. Reiman, D.T. Price //Clin. Positron Imaging. – 2000.- N.3(4).- P.147.

68. Conlon, K.C. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy/ K.C. Conlon, E. Dougherty, D.S. Klimstra et. al. // Ann Surg. - 1996.-N.223.-P.134–140.

69. Conroy, T. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic

cancer/ T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou et. al. //N Engl J Med.- 2011.- N.364.- P.1817-1825.

70. Conroy, T. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas 2018 ASCO Annual Meeting/ T. Conroy, P.Hammel, M. Hebbar et al. // Abstract LBA4001. Presented June 4/ - 2018.- p. 22 - 27

71. Cox, B.W. Esophageal toxicity from high-dose, single-fraction paraspinal stereotactic radiosurgery / B.W. Cox, A. Jackson, M. Hunt et al. // Int J RadiatOncolBiol Phys. – 2012. – N.83. – P. 661–667.

72. Cuschieri, A. Laparoscopy for pancreatic cancer: does it benefit the patient?/ A. Cuschieri // Eur J Surg Oncol. - 1988.- N.14.- P.41–44.

73. Cuschieri, A. Value of laparoscopy in the diagnosis and management of pancreatic carcinoma/ A. Cuschieri, A.W. Hall, J. Clark //Gut.- 1978. - N.19. - P.672 – 677.

74. Cunningham, D.Meta - analysis of Chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer/ D.Cunningham, et. al. // Br. J. Cancer. 2007. – Vol.9. - P. 1183

75. Delbeke, D. Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment/ D. Delbeke, C.W. Pinson // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 2004.- N.11.- P.4–10.

76. DeWitt, J. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer/ J. DeWitt, B. Devereaux, M. Chriswell et. al. //Ann Intern Med. - 2004. - N. 141. - P.753–763.

77. Dickinson, K.J. Carcinoma of the body of pancreas in evolution: an aggressive disease affecting younger patients? / K.J. Dickinson, D. Gomez, A. Lowe et. al. // JOP. - 2007. – Vol.8. - N3. – P.312-329.

78. Dibble, E.H1. Subramaniam RM. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms/ E. H1. Dibble, D. Karantanis, G. Mercier, P.J. Peller, L.A. Kachnic, R.M. Subramaniam // AJR Am J Roentgenol. - 2012. - N. 199(5). - P. 952-

967.

79. Diederichs, C.G. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses/ C.G. Diederichs, L. Staib, J. Vogel et. al. //Pancreas. – 2000.-N.20. -P.109–116.

80. Dooley, W.C. Is preoperative angiography useful in patients with periampullary tumors?/ W.C. Dooley, J.L. Cameron, H.A. Pitt et al. // Ann Surg. - 1990. - N. 211. - P. 649–654.

81. Doran, H.E. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic and periampullary tumours/ H.E. Doran, L. Bosonnet, S. Connor et al. // Dig Surg. - 2004. - N. 21. - N. 305–313.

82. Elhammali, A. Late gastrointestinal tissue effects after hypofractionated radiation therapy of the pancreas/ A. Elhammali, M. Patel, B. Weinberg et al. // RadiatOncol. - 2015. - N. 10. - P. 186.

83. Fritscher-Ravens, A. Three-dimensional linear endoscopic ultrasound-feasibility of a novel technique applied for the detection of vessel involvement of pancreatic masses/ A. Fritscher-Ravens, W.T. Knoefel, C. Krause, et al. //Am J Gastroenterol. - 2005. - N. 100. - P. 1296–1302.

84. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. // J Natl Cancer Inst. - 1988. - N.80. - P.751-755.

85. Goh, B.K. Utility of fusion CT-PET in the diagnosis of small pancreatic carcinoma/ B.K. Goh, Y.M. Tan, Y.F. Chung //World J Gastroenterol. - 2005. - N.11. - P. 3800–3802.

86. Gregory, M. Approach to Patients With Pancreatic Cancer Without Detectable Metastases/ M. Gregory, J.D. Murpy, A. M. Lowy,VD. Heestand, James // JCO. – 2015. – P.27.

87. Gritzmann, N. CT in the differentiation of pancreatic neoplasms—progress report/ N. Gritzmann, P. Macheiner, A. Hollerwege et. al. //Dig Dis. - 2004. - N.22. - P.

6–17.

88. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. // Gut. - 2005. - Vol. 5, N. 54. - P. 1–16.

89. Gurka, M.K. Stereotactic body radiation therapy with concurrent full-dose gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: a pilot trial demonstrating safety / M.K. Gurka, S.P. Collins, R. Slack et. al. // Radiat. Oncol. - 2013. – N. 8. – P. 44.

90. Haddock, M.G. Gemcitabine, cisplatin, and radiotherapy for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma: results of the North Central Cancer Treatment Group phase II study N9942 / M.G. Haddock, R. Swaminathan, N.R. Foster et. al. // J ClinOncol. - 2007. – N. 25. – P. 2567-2572.

91. Hammel, P. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study / P.Hammel, F. Huguet, J.L. Van Laethem, et al. // J ClinOncol. – 2013. – N.33. - abstr LBA 4003.

92. Hannesson, P.H. Transhepatic intravascular ultrasound for evaluation of portal venous involvement in patients with cancer of the pancreatic head region/ P.H., Hannesson, C. Lundstedt, S. Dawiskiba et. al. //Eur Radiol. - 2002. - N.12. - P.1150 – 1154.

93. Hannesson P.H. Intravascular ultrasound for evaluation of portal venous involvement in pancreatic cancer/ P.H. Hannesson, H. Stridbeck, C. Lundstedt et. al. // Eur Radiol. - 1997. - N. 7. - P. 21–25.

94. Higashi T. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) – Usefulness and limitations in “clinical reality”/ T. Higashi, T. Saga, Y. Nakamoto, Y. Ishimori, et al //Ann Nucl. Med.- 2003.-Vol.17. - N.4.- P.261-279.

95. Heinrich, S. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness/ S. Heinrich, G.W. Goerres, M. Schäfer, M. Sagmeister, P. Bauerfeind, B.C. Pestalozzi //Ann. Surg. – 2005. - Vol. 242. - P.235-243.

96. Herman, J.M. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma / J.M. Herman, D.T. Chang, K.A. Goodman, et. al. // *Cancer*. - 2015. – N.121. – p. 1128 - 1137.
97. Holzman, M.D. The role of laparoscopy in the management of suspected pancreatic and periampullary malignancies/ M.D. Holzman, K.L. Reintgen, D.S. Tyler, et. al. // *J Gastrointest Surg*. - 1997. - N.1. - P. 236–243.
98. Hosten N. Combined imaging techniques for pancreatic cancer/ N. Hosten, A.J. Lemke, B. Wiedenman et. al. // *Lancet*. – 2000. – N. 356. - P. 909–910.
99. Hoyer, M. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma / M. Hoyer, H. Roed, L. Sengelov, et al // *RadiotherOncol*. - 2005. – N. 76. – P. 48 - 53.
100. Huguet, F. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies / F. Huguet, T. André, P. Hammel et. al. // *J ClinOncol*. – 2007. – N. 25. – P. 326 - 331.
101. Hwang, S.I. Surgical palliation of unresectable pancreatic head cancer in elderly patients / S.I. Hwang, H.O. Kim, B.H. Son et. al. // *World J. Gastroenterol*. - 2009. –Vol. 28. - N15. – P. 978-982.
102. Iacobuzio-Donahue, C.A. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer / C.A. Iacobuzio-Donahue, B. Fu, S. Yachida et. al. // *J ClinOncol*. – 2009. – N.27. – P. 1806-1813.
103. Jensen, H.A. Treatment of unresectable locally advanced pancreatic cancer with combined radiotherapy an chemotherapy / H.A. Jenser, H.O. Nielsen, J.D. Jensen et. al. // *Ugeskr. Laeger*. - 2008. – Vol.170, N8. – P.639-641.
104. Jelercic, S. The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours/ S. Jelercic, M. Rajer // *Radiol Oncol*. - 2015. - N.49 (1). - P.1-9.
105. Kaiser, M. H. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection/ M. H. Kaiser, S. S. Ellenberg // *Arch Surg*. – 1985. V.120. – P. 899–903.

106. Kaneko, T. Intraportal endovascular ultrasonography for pancreatic cancer / T., Kaneko, A. Nakao, H. Takagi // *Semin Surg Oncol.* - 1998. - N. 15. - P.47–51.
107. Karademir, S. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in pancreatic cancer / S. Karademir, S. Sokmen, C. Terzi // *J.HepatobiliaryPancreat Surg.*- 2000. – Vol.7. - N5. – P. 489-495
108. Katri, K. Thoracoscopicsplanchnicectomy for pain control in irresectable pancreatic cancer / K. Katri, K. Ramadan, F. Mohamed // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* - 2008. – Vol.18. - N.2. –P.199-203.
109. Khalid, A. EUS-FNA mutational analysis in differentiating autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer/A. Khalid, J. Dewitt, N.P. Otori, J.H. Chen, K.E. Fasanella, M. Sanders, K.M. McGrath, M. Nikiforova // *Pancreatology.* - 2011. - Vol. 11. -N.5. - P.482-486.
110. Katz, M.H. Current controversies in the stage-specific multidisciplinary management of pancreatic cancer/ M.H. Katz, J. Landry, H.L. Kindler // *Am Soc Clin Oncol Educ Booc.* - 2014. - P.157 - 164.
111. Kim, M.S. Severe intestinal toxicity after stereotactic ablative radiotherapy for abdominopelvic malignancies/ M.S. Kim, S.H. Bae, S.Y. Kim et. al. // *Int J Colorectal Dis.*- 2013.-N.28.- P.1707-1713.
112. Kim, J.H. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations/J.H. Kim, S.H. Park, E.S. Yu, S.S. Lee, H.J.Hwang, J.Y. Hwang, M.G. Lee // *Radiology.* - 2010. - Vol. 257. - N.1.- P. 87-96.
113. Kindler, H.L. II Phase trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreas cancer / H.L. Kindler // *J. Clin. Oncol.* - 2005. – Vol. 23. – P.8033-8040.
114. Kobayash, I.A. Assessment of portal vein invasion in pancreatic cancer by fusion 3-dimensional ultrasonography/ I.A. Kobayash, T. Yamaguchi, T. Ishihara et. al. // *J Ultrasound Med.* - 2005. - N. 24. - P.363–369.
115. Kooby, D.A. Impact of adjuvant radiotherapy on survival pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the National Cancer Data Base/ D.A. Kooby, T.W.

Gillespie, Y, Liu Y et. al. // *Ann Surg Onc.* – 2013. - N.20. - P. 3634-3642.

116. Koong, A.C. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer/ A.C. Koong, E. Christofferson, Q.T. Le et. al. // *Int J RadiatOncolBiol Phys.* - 2005. –N.63. – P. 320-323.

117. Koong, A.C. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer/ A.C. Koong, Q.T. Le, A. Ho et. al. // *Int J RadiatOncolBiol Phys.* – 2004. – N.58. – P. 1017-1021.

118. Krishna N.B. Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice/ N.B. Krishna, J.L. LaBundy, S. Saripalli et. al. // *Pancreas.* – 2009. - N.38. – P. 625–630.

119. Krishnan, S. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic, N. cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy/ S. Krishnan, V. Rana, A. Janjan et. al. // *Cancer* - 2007. – N.110. – P. 47-55.

120. Krishnan, S. Focal Radiation Therapy Dose Escalation Improves Overall Survival in Locally Advanced Pancreatic Cancer Patients Receiving Induction Chemotherapy and Consolidative Chemoradiation/ S. Krishnan, A.S. Chadha, Y. Suh et. al. // *Int J RadiatOncol Biol Phys.* - 2017. –Vol. 94. - N.4. - P. 755–765.

121. Königer, J. R2 resection in pancreatic cancer-does it make sense? / J. Königer, M.N. Wentz, B.P. Müller-Stich et. al. // *Langenbercks. Arch. Surg.* -2008. Vol.393. - N6. – P.929-934.

122. Li, H. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion/H. Li, M.S. Zeng, K.R. Zhou, D.Y. Jin, Lou W.H. // *J Comput Assist Tomogr.* - 2005. - Vol. 29. - N.2.- P. 170-175.

123. Lemke, A.J. (2004) Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions—a prospective study with 104 patients/ A.J. Lemke, S.M. Niehues, N. Hosten et al. // *J Nucl Med.*- 2004.- N.45. - P.1279–1286.

124. Li, D. Pancreatic cancer/ D. Li, K. Xie, R. Wolff, J.L. Abruzzese //Lancet. - 2004. - N. 363. - P. 1049-1057.
125. Lidsky, M.E. III Going the extra mile: improved survival for pancreatic cancer patients traveling to high-volume centers/ M.E. Lidsky, Z. Sun, D.P. Nussbaum, M.A. Adam, P.J. Speicher, D.G. Blazer //Ann Surg. - 2016.
126. Loehrer, P.J.Sr. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial / P.J.Sr. Loehrer, Y. Feng, H., Cardenes et. al. // J ClinOncol. - 2011. – N. 29. – P. 4105 - 4112.
127. Lopez Hänninen, E. Prospective evaluation of pancreatic tumors: accuracy of MR imaging with MR cholangiopancreatography and MR angiography/ E. Lopez Hänninen, H. Amthauer, N. Hosten et. al.//Radiology.- 2002.- N.224.- P.34–41.
128. Lu, D.S. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT/ D.S.Lu, H.A.Reber, R.M. Krasny et. al. //AJR Am J Roentgenol.- 1997.- N.168.- P.1439–1443.
129. Suker, M. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis/ M. Suker, B.R. Beumer, E. Sadot et. al.//Lancet Oncol. - 2016.- N.17.- P.801-810.
130. MacManus, M. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006–2007/ M. MacManus, U. Nestle, K.E.Rosenzweig, I.Carrio, C. Messa, O. Belohlavek et. al. // Radiother Oncol.- 2009.-N.91.-P.85–94.
131. Mahadevan, A. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer/A.Mahadevan, S. Jain, M. Goldstein et. al. //Int J RadiatOncolBiol Phys. - 2010.- N.78.- P.735-742.
132. Mahadevan, A. Induction gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for locally advanced nonmetastatic pancreas cancer/ A. Mahadevan, R. Miksad, M. Goldstein et.al. // Int J RadiatOncolBiol Phys. – 2011. – N.81. - P 615-622.
133. Manisha, P. et.al.Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline/P.Manisha et.al.//2019. –Vol. 9. - Issue 5. – P. 322–332.

134. Mellon, E.A. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma/ E.A. Mellon, S.E. Hoffe, G.M. Springett et. al. //Acta Oncol.- 2015.- N.54.-P.979-985.

135. Menack, M.J. Staging of pancreatic and ampullary cancers for resectability using laparoscopy with laparoscopic ultrasound/ M.J. Menack, J.D. Spitz, M.E. Arregui //Surg Endosc.- 2001.- N.15.-P.1129–1134.

136. Mitra, A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. / A. Maitra, S.E. Kern, R.H. Hruban // lin. Gastroenterol. - 2006.-N.20. –P. 211-226.

137. Moningi, S. The Role of Stereotactic Body Radiation Therapy for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience/ S.Moningi, A.S. Dholakia, S.P.Raman et. al. // Ann SurgOncol. – 2015. – N.22. – P. 2352-2358.

138. Moore J.C. Celiac plexus neurolysis for pain relief in pancreatic cancer / J.C. Moore, D.G. Adler // J. Support. Oncol. – 2009. - Vol.7. – N3. – P.83-87.

139. Moore, M.J. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group/ M.J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm, A. Figer, J.R., Hecht, S. Gallinger, H.J., Au, P. Murawa, D. Walde, R.A., Wolff et. al. // J. Clin. Oncol. – 2007.- N.25.-P.1960–1966.

140. Morrin, M.M. State-of-the-art ultrasonography is as accurate as helical computed tomography and computed tomographic angiography for detecting unresectable periampullary cancer/ M.M.Morrin, J.B.Kruskal, V.Raptopoulos et.al. //J Ultrasound Med.- 2001.- N.20.- P.481–490.

141. Moser A.J. Pancreatic cancer 2011: A surgical disease? / A.J. Moser //ACS.-2011.-P.315.

142. Mukherjee, S. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial/S. Mukherjee, C.N. Hurt, J. Bridgewater et.al.// Lancet Oncol. – 2013. – N.14. – P. 317-326.

143. Murphy, J.D. Full-dose gemcitabine and concurrent radiotherapy for

unresectable pancreatic cancer/J.D. Murphy, S. Adusumilli, K.A. Griffith, M.E. Ray, M.M. Zalupski, T.S., E. Ben-Josef//Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2007.- Vol.68. - N.3.- P.801-808.

144. Murphy, J.D. A dosimetric model of duodenal toxicity after stereotactic body radiotherapy for pancreatic cancer/ J.D., Murphy, C. Christman-Skieller, J. Kim et. al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – N.78. – P. 1420–1426.

145. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Version 1.2019. 2018-159

146. Neoptolemos, J.P. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer/J.P. Neoptolemos, D.D. Stocken, H. Friess et. al. //N Engl J Med.-2004.- N.350.- P.1200-1210.

147. Nieveen van Dijkum, E.J. Laparoscopic staging of biliopancreatic malignancy/ E.J. Nieveen van Dijkum, L.T. de Wit, H. Obertop //ANN ONCOL.- 1999.- N.10.- P.33-36.

148. Nieveen van Dijkum, E.J. Laparoscopic staging and subsequent palliation in patients with peripancreatic carcinoma/E.J. Nieveen van Dijkum, M.G. Romijn, C.B. Terwee et al. //Ann Surg. - 2003.- N.237.- P.66–73.

149. Nimura, Y. Extended surgery in bilio-pancreatic cancer: the Japanese experience. Review. / Y. Nimura // Semin. Oncol. - 2002.- Vol.29. - N 6. –P.17-22.

150. Nishiyama, Y. Delayed additional FDG PET imaging in patients with pancreatic tumour. / Y. Nishiyama, Y. Yamamoto, T.Monden, Y. Sasakawa //NuclMed. Communication. -2005.- Vol.26. - N.10.-P.895-901.

151. Nino-Murcia, M. Multidetector-row helical CT and advanced postprocessing techniques for the evaluation of pancreatic neoplasms/ M. Nino-Murcia, E.P.Tamm, C. Charnsangavej et. al. //Abdom Imaging. – 2003. - N.28.- P.366–377.

152. Obuchi, T. Local recurrence after surgical resection of pancreatic cancer effectively treated with combined chemoradiotherapy/T.Obuchi, A. Sasaki, O. Shimooki, Y. Minakawa, T. Abe, H. Nitta, K. Otsuka, K. Koeda, K. Ikeda, G. Wakabayashi // Gan To Kagaku Ryoho.-2009.- V.36. - N.6.- P.991-994.

153. Park, H.S1. Preoperative evaluation of pancreatic cancer: comparison of

gadolinium-enhanced dynamic MRI with MR cholangiopancreatography versus MDCT/H.S1. Park, J.M. Lee, H.K. Choi, SH Hong, J.K. Han, B.I. Choi//J.MagnReson Imaging.- 2009.-Vol.30. - N.3.- P.586-595.

154. Phoa, S.S.Spiral computed tomography for preoperative staging of potentially resectable carcinoma of the pancreatic head/ S.S. Phoa, J.W. Reeders, E.A.Rauws et. al. //J Surg Oncol. - 1999.- N.86.-P. 789–794.

155. Phoa, S.S. Value of CT criteria in predicting survival in patients with potentially resectable pancreatic head carcinoma/ S.S. Phoa, E.H.Tilleman, O.M. van Delden et. al. // Br. J Surg. - 2005.- N.91.-P. 33–40.

156. Pierantoni C. Pancreatic cancer: Progress in cancer therapy. Critical Reviews in Oncology / C.Pierantoni, A. Pagliacci, M.Scartozzi et. al. // Hematol.- 2008. – Vol. 67. – P.27-38.

157. Pietrabissa A. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer / A. Pietrabissa, F. Vistoli, A. Carobbi et. al. // Arch. Surg.- 2000. – Vol.135.- N3. - P.332-335.

158. Polistina, F. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration/ F.Polistina, G. Costantin,F. Casamassima et. al. // Ann Surg. Oncol. – 2010. – N.17. – P. 2092-2101.

159. Popiela, T.Surgical palliation for pancreatic cancer. The 25-year experience of a single reference center / T. Popiela, B. Kedra, M. Sierzega et.al. // Zentralbl. Chir. -2002. –Vol.127. - N. 11. –P.965-970.

160. Potter, M.W. A critical appraisal of laparoscopic staging in hepatobiliary and pancreatic malignancy/M.W.Potter, S.A.Shah, P.McEnaney,R.S. Chari, M.P.Callery //Surg Oncol.- 2000.-N.9.- P.103–110.

161. Priyanka, J. / PET/CT for Pancreatic Malignancy: Potential and Pitfalls/J. Bijan B.Bijan//J. Nucl. Med. Technol.-2015.-Vol. 43, N.2.-P.92-97.

162. Rajagopalan, M.S. Pathologic response with neoadjuvant chemotherapy and stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally-advanced pancreatic cancer/ M.S. Rajagopalan, D.E. Heron, R.E. Wegner et. al. // RadiatOncol. - 2013. –

N.8. – P. 254.

163. Raut, C.P. Impact of resection status of pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma / C.P. Raut, J.F., Tseng, C.C. Sun et. al. // *Ann. Surg.* 2007. – Vol.46. – P.52-60.

164. Reddy, S.K. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma / S.K. Reddy, D.S. Tyler, T.N. Pappas et.al. // *Oncologist.* 2007. – Vol.12. - N6. -P.654-663.

165. Rich, T. Phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for nonmetastatic, unresectable pancreatic cancer: RTOG-98-12/T. Rich, J. Harris, R. Abrams et. al. // *Am J Clin Oncol.* - 2004.- N.27.- P.51-56.

166. Rivadeneira, D.E. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies/ D.E. Rivadeneira, M. Pochapin, S.R. Grobmyer et. al. // *Ann Surg Oncol.* - 2003.- N.10.- P.890–897.

167. Roder, J.D. Carcinoma of the periampullary region: who benefits from portal vein resection? / J.D. Roder, H.J. Stein, J.R. Siewert // *Am J Surg.* - 1996.- N.171.- P.170–174.

168. Romijn, M.G. MRI with mangafodipir trisodium in the detection and staging of pancreatic cancer/ M.G. Romijn, J. Stoker, C.H. van Eijck et. al. // *J Magn Reson Imaging.* - 2000.- N.12.- P.261–268.

169. Rösch, T. Multtrasound in pancreatic tumor diagnosis/T. Rösch, R. Lorenz, C. Braig, S. Feuerbach, J.R. Siewert, V. Schusdziarra, V. Classen. // *Gastrointest Endosc. Endoscopic.* - 1991.- Vol.37. - N.3. – P.347-352.

170. Rösch, T. XStaging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography/T. Rösch, C. Braig, T. Gain et. al. // *Gastroenterology.* - 1992.- N.102.- P.188–199.

171. Rösch, T. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: a blind reevaluation of videotapes/ T. Rösch, H.J. Dittler, K. Strobel et.al. // *Gastrointest Endosc.* - 2000.- N.52(4).- P.469–477.

172. Rusthoven, K.E. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body

radiation therapy for liver metastases/ K.E. Rusthoven, B.D. Kavanagh, H. Cardenes et. al. // J Clin. Oncol. – 2009. – N.27. – P. 1572–1578.

173. Rwigema, J.C. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins/ J.C.Rwigema, D.E. Heron, S.D., Parikh et. al. // J Gastrointest Cancer. – 2012. – N.43. – P. 70-76.

174. Rwigema, J.C. Fractionated stereotactic body radiation therapy in the treatment of previously – irradiated recurrent head and neck carcinoma: updated report of the University of Pittsburgh experience /J.C.Rwigema, D.E. Heron, R.L. Ferris, M. Gibson, A. Quinn, Y. Yang, C. Ozhasoglu, S. Burton// Am J Clin Oncol. -2010. –N. 33(3). –P. 286 – 294.

175. Rwigema, J.C. Stereotactic body radiotherapy in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas/ J.C. Rwigema, S.D. Parikh, D.E. Heron et. al. // Am J Clin. Oncol. - 2011. –N.34. – P. 63-69.

176. Safdieh J.J. Long-term tolerance and outcomes for dose escalation in early salvage post-prostatectomy radiation therapy/ J. J. Safdieh, D. Schwartz, J. Weiner// J. Radiat. Oncol. – 2014. – Vol.32. – N3. – P. 179 - 186.

177. Safran H. Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenoma / H. Safran, M. Steinhoff, S. Mangray et. al. // Am. J. Clin. Oncol.- 2001. – Vol.24. - N5. – P.496-499.

178. Salomon D.S. Endoscopic ultrasound-guided neurolysis in pancreatic cancer / H. Sakamoto, M. Kitano, T. Komaki et al. // Pancreatol. -2011.-Vol. 11. - suppl 2.- P.52-58.

179. Sasson A.R. En bloc resection for locally advanced cancer of the pancreas: is it worthwhile? / A.R. Sasson, J.P. Hoffman, ER.A. Ross et.al. // J. Gastrointest. Surg.- 2002. – Vol. 6, N 2. – P.147-157.

180. Scaglione, M. Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma: the problems and the possibilities/ M. Scaglione, A. Pinto, S. Romano et. al. //JOP.- 2005.– N.6.- P.1–5.

181. Schellenberg D. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer/ D. Schellenberg,

K.A.Goodman, F. LeeF et. al. //Int J RadiatOncolBiol Phys.-2008.- N.72.- P.678-686.

182. Schellenberg, D. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer/D. Schellenberg, J. Kim, C. Christman-Skiller et. al. //Int J RadiatOncolBiol Phys. – 2011.- N.81.- P.181-188.

183. Schwarz, M. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? /M.Schwarz, S.Pauls, R. Sokiranski et. al. //Am. J Surg. -2001.- N.182.- P.243–249.

184. Seeling, M.H. Reconstruction of the Common Hepatic Artery at the Time of total Pancreatectomy Using a Splenohepatic Bypass / M.H. Seelig, O. Belyaev, W.Uhl // J. Gastrointest. Surg.- 2010. –Vol.14. - N.5. – P.913-915.

185. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015/ National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2018.

186. Semenza, G.L. Pancreatic cancer therapy / G.L. Semenza // Nat. Rev. Cancer.- 2005. – Vol.3. – P.21-32.

187. Shimada, K. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail / K. Shimada, Y. Sakamoto, T. Sano et. al. // Surgery.- 2006. – Vol. 139. - N3. – P.288-295.

188. Siegel, R.L.Cancer statistics, 2019 / R.L.Siegel et. al. // CA Cancer J Clin. – 2019. – N.69. – P.7-34.

189. Smeenk, H. G. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: long-term results of EORTC trial 40891/ H. G.Smeenk, C.H.Van Eijck, W.C. Hop et. al. // Ann Surg.- 2007. – N.246.- P. 734-740.

190. Snady, H. Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors / H. Snady, H.Bruckner, J. Siegel et. al. //GastrointestEndosc. -1994.- N.40.-P.326–333.

191. Snady, H. Endoscopic ultrasonography compared with computed tomography with ERCP in patients with obstructive jaundice or small peri-pancreatic mass / H. Snady, A. Cooperman, J. Siegel //GastrointestEndosc. -1992.- N.38.- P.27–34.

192. Soriano, A. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography / A. Soriano, A.Castells, C. Ayuso et. al. // *Am J Gastroenterol.*- 2004.- N.99. - P.492–501.
193. Sperti, C. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in differentiating malignant from benign pancreatic cysts: a prospective study/C. Sperti, C.Pasquali, G. Decet G.et.al.//*J Gastrointest Surg.*- 2005.- N.9.-P.22–82.
194. Squillaci, E. Vascular involvement in pancreatic neoplasm: a comparison between spiral CT and DSA/ E.Squillaci, E. Fanucci, F. Sciuto et. al. //*Dig Dis Sci.*- 2003.- N. 48.-P.449–458.
195. Stauder, M.C. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Unresectable Pancreatic Carcinoma/ M.C. Stauder, R.C. Miller //*Cancers.* – 2010.- N.2.- P.1565–1575.
196. Stang C.N. Title endo-laparoscopy approach in the management of obstructive jaundice and malignant gastric outflow obstruction / C.N. Stand, W.T. Siu, J.P. Ha et. al. // *Hepato-Gastroendterol.* -2005. –Vol.52. - N.61.-P.128-134.
197. Stathis, A. Progressive pancreatic carcinoma: current treatment and future problems/ A. Stathis, M.J. Moore //*NatureReviewsClinicalOncology.*-2010.-N.7-P.163-172.
198. Stein, M. Percutaneous transhepatic portography with intravascular ultrasonography for evaluation of venous involvement of hepatobiliary and pancreatic tumors /M.Stein, P.D.Schneider, H.S. Ho et.al. //*J VascIntervRadiol.* – 2002.- N.13.- P.805–814.
199. Stitzenberg, K.B. Survival after pancreatectomy with major arterial resection and reconstruction / K.B. Stritzenberg, J.C. Watson, A. Robets et. al. //*Ann. Surg. Oncol.*- 2008. – Vol.15. - N5. – P.1399-1406.
200. Sweet Ping, Ng , Stereotactic Radiotherapy and Particle Therapy for Pancreatic Cancer/Ping Ng Sweet,M. Joseph, M. Herman //*Cancers (Basel).* -2018.- Vol.10, N.3. - P.75.
201. Syrota, A. The role of positron emission tomography in the detection of

pancreatic disease / A. Syrota, N. Duquesnoy, A. Paraf A. et.al. //Radiology.- 1982.- N.143.- P.249–253.

202. Takhar, A.S.Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer/A.S.Takhar, P.Palaniappan, R. Dhingsa et. al. //BMJ.- 2004.- N.329.- P.668–673.

203. Tempero, M. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. V. 2.2016. /M.Tempero, M.Malafa, M. Al-Hawary et. al. // Published online. -2001. - N. 15(8). - P. 1028–1061.

204. Terashima, K. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. Radiother/ K. Terashima, Y. Demizu, N. Hashimoto, D. Jin, M. Mima, O. Fujii, Y. Niwa, K.Takatori, N. Kitajima, S. Sirakawa et. al.//Oncol. -2012.- N.103.- P.25–31. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.029.

205. Tezel, E. Intraportal endovascular ultrasound for portal vein resection in pancreatic carcinoma/ E.Tezel, T.Kaneko, S. Takeda et.al. //Hepatogastroenterology.- 2005.- N.52.– P.237–242.

206. Timmerman, R.D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology/ R.D. Timmerman //SeminRadiatOncol.- 2008.- N.18.- P.215-22.

207. Thompson, R.F., A dosimetric comparison of proton and photon therapy in unresectable cancers of the head of pancreas. / R.F.Thompson, S.U.Mayekar, H.Zhai, S., Both, S.Apisarnthanarax, J.M. Metz, J.P., Plastaras, E. Ben-Josef // Med. Phys.- 2014.- N.41:081711.doi: 10.1118/1.4887797.

208. Ueno, N. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of portal vein invasion in patients with pancreatic cancer/ N. Ueno, T. Tomiyama, S. Tano et.al. //J Ultrasound Med.- 1997.- N.16.- P.825–830.

209. Valls, C.Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery/C.Valls, E.Andía, A. Sanchez et. al. //AJR Am J Roentgenol.- 2002.-N.178.- P.821–826.

210. Vargas, R. MDCT in Pancreatic adenocarcinoma: prediction of vascular

invasion and resectability using a multiphasic technique with curved planar reformations/ R. Vargas, M. Nino-Murcia, W. Trueblood et. al. //AJR Am J Roentgenol.-2004.- N.182.-P.419–425.

211. Von Hoff, D.D. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine/ D.D. Von Hoff, T. Ervin, F.P. Arena et.al. //N Engl J Med.- 2013.- N.369.- P.1691-1703.

212. Wang, X.Y. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of respectability and metabolic response of pancreatic cancer/X.Y. Wang, F. Yang , C. Jin, D.L.Fu //Wld J. Gastroenterol- 2014.-Vol.20.- N.42.-P.15580-15589.

213. Wagner M. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma/ M.Wagner, C.Redaeli,M. Lietz et. al. //Br J Surg.- 2004.- N.91.- P.586–594.

214. Warsame, R. Treatment Options for Common Pancreatic Cancer: A Review / R.Warsame, A. Grothey //Experimental review of anti-cancer therapy. -2012.- N.12.- P.1327-1336.

215. Wild, A.T. Re-irradiation with stereotactic body radiation therapy as a novel treatment option for isolated local recurrence of pancreatic cancer after multimodality therapy: experience from two institutions / A.T.Wild,S.M. Hiniker, D.T. Chang, et. al. // J GastrointestOncol. – 2013. – N.4. – P. 343-351.

216. Withers, H.R. Four Rs of radiotherapy/ H.R. Withers//Adv Radiat Biol.- 1975.-N.58 - P.241-247.

217. Wilkowski R. Combined Chemoradiotherapy for Isolated Local Recurrence after Primary Resection of Pancreatic Cancer/ R. Wilkowski, M. Thoma,C. Bruns, V. Heinemann // JOP, J Pancreas. - 2006.- V.7. - N.1.- P.34-40.

218. Wright J.P. Selective benefit of adjuvant chemoradiation in resectable cancer/ J.P.Wright,C. Schlegel, R.A. Snyder et. al. // J. Clin Oncol. – 2017. – V.35 (suppl; abstr 4122). - P.54-60.

219. Yoshimi, F. Application of three-dimensional spiral computed tomographic angiography to pancreatoduodenectomy for cancer/ F.Yoshimi, H. Hasegawa, S. Koizumi et. al. //Br J Surg. -1995. - N.82.-P.116–117.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### **Приложение 1. Классификация ответа опухоли по системе RECIST 1.1:**

1. Полный ответ (CR – completeresponse) – исчезновение всех опухолевых очагов на срок не менее четырех недель.
2. Частичный ответ (PR – partialresponse) – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 30%.
3. Стабилизация заболевания (SD – stabilizationdisease) – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20% до 30%.
4. Прогрессирование заболевания (PD – progressiondisease) – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

## Приложение 2. Рекомендации группы QUANTEC

Орган	Осложнение	Доза или соотношение доза-объем	%	BED (Гр)	Объем облучение	Способ облучения (если другого не указано, то частичное облучение)
BRAIN	Симптоматический некроз	$D_{max} < 60 \text{ Гр}$	<3	95,5 Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
		$D_{max} = 72 \text{ Гр}$	5	117 Гр		
		$D_{max} = 90 \text{ Гр}$	10	143 Гр		
BRAINSTEM	Постоянная нейропатия черепномозговых нервов или симптоматический некроз	$D_{max} < 54 \text{ Гр}$	<5	86 Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
		$D \text{ в } 1-10 \text{ см}^3 \leq 59 \text{ Гр}$	<5	93 Гр		
		$V < 1 \text{ см}^3 D_{max} < 64 \text{ Гр}$	<5	101 Гр		
PITUITARY	Гипопитуитаризм	Средняя $D \leq 40 \text{ Гр}$	—	71 Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
OPTIC NRV/ HIASMA	Оптическая нейропатия	$D_{max} < 55 \text{ Гр}$	<3	98 Гр		
		$D_{max} 55-60 \text{ Гр}$	3-7	до 106 Гр		
		$D_{max} > 60 \text{ Гр}$	>7-20	>106 Гр		
SPINAL CORD	Миелопатия	$D_{max} = 50 \text{ Гр}$	0.2	99,7 Гр	Частичное об- лучение органа	3D- КЛТ
		$D_{max} = 60 \text{ Гр}$	6	119 Гр		
		$D_{max} = 69 \text{ Гр}$	50	135 Гр		
EAR MID	Нейросенсорная тугоухость (SNHL – 4кГр)	Средняя доза $\leq 45 \text{ Гр}$	<30	78,4 Гр	Облучение всего органа	Учитывая маленький объем чаще 3D- КЛТ
	Нейросенсорная тугоухость	Порог DVH Средняя доза $\leq 30 \text{ Гр}$	—	54,3 Гр	Облучение всего органа	Учитывая маленький объем чаще 3D- КЛТ
PAROTID	Стойкое снижение слюнной функции на 25% от исходного уровня	Средняя доза <25Гр (для объединенного объема СлЖ) <sup>1</sup>	<20	42,9 Гр	Двустороннее облучение обеих околоушных СлЖ	3D- КЛТ
		Средняя доза <20Гр (для одной околоушной СлЖ) <sup>1</sup>	<20	35,7 Гр	Облучение од- ной околоушной	

					СлЖ	
		Средняя доза <39Гр (для объединенного объема Сл/Ж) <sup>1</sup>	50 <	67,8 Гр	Двустороннее облучение обеих околоушных	
LACR GLAND	Стойкое снижение функции на 25	Средняя доза <30Гр	—	53,0 Гр	Облучение всего органа	Учитывая маленький объем чаще 3D- КЛТ
LACR GLAND	Полная потеря функции	Средняя доза <60Гр	—	53,0 Гр	Облучение всего органа	Учитывая маленький объем чаще 3D- КЛТ
PHARYNX	Симптоматическая дисфагия или бессимптомная аспирация	Средняя доза <50Гр	<20	89,4 Гр	Глоточные констрикторы	Объем всего органа
LARYNX	Дисфония (х/ЛТ; по данным одного исследования)	Dmax<66Гр	<20	118 Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
	Аспирация (х/ЛТ; по данным одного исследования)	Средняя доза <50Гр	<30	89,4 Гр		
	Отек гортани (х/ЛТ; по данным одного исследования) у больных не раком гортани)	Средняя доза <44Гр	<20	78,6 Гр		
		V50Гр <27%	<20	89,4 Гр		
LUNG	Пневмонит	V20Гр ≤30% (для объединенного объема легких)	<20	28,1Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ 3D-CRT (исключая облучение всего легкого)
		Средняя доза = 7Гр	5	11Гр		
		Средняя доза = 13Гр	10	19Гр		
		Средняя доза = 20Гр	20	28,1Гр		
		Средняя доза = 24Гр	30	33,4Гр		
		Средняя доза = 27Гр	40	39,1		
ESOPHAGUS	Степень ≥3 острого эзофагита	Средняя доза <34Гр	5–20	60,6Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
	Степень ≥2 острого эзофагита	V35Гр <50%	<30	61,5Гр		
		V50Гр <40%	<30	89,1Гр		
		V70Гр <20%	<30	124Гр		
HEART(PERICARD)α/β=9,05	Перикардит (по данным одного исследования)	Средняя доза <26Гр	<15	46Гр (30Гр)	Перикард	3D- КЛТ
		V30Гр <46%	<15	53,5Гр (35Гр)		
HEART	Отдаленная кардиальная	V25Гр <10%	<1	42,8Гр	Облучение всего	

(MYOCARD)	смертность					органа	
HEART (SA- $\alpha/\beta=3,3$ )	Аритмии		Средняя доза < 6 Гр	—	9,6Гр	Облучение всего органа	
LIVER	RILD <sup>2</sup>	Больные без заболеваний печени или ГЦК <sup>3</sup>	Средняя доза <30-32Гр	<5	53,5 – 57Гр	Объем всей пе- чени с вычетом объема GTV	3D-CRT или объем всего органа
			Средняя доза <42Гр	<50	74,8Гр		3D- КЛТ
	У больных с Child-Pugh A до ЛТ или ГЦК <sup>3</sup> , ис- ключая больных гепатитом В	Средняя доза <28Гр	<5	49,9Гр	3D-CRT или объем всего органа		
		Средняя доза <36Гр	<50	61,1Гр	3D- КЛТ		
KIDNEY(не TBI)	Клинически контролируемая почечная недостаточность		Средняя доза <15-18Гр	<5	22,1 – 28,4Гр	Облучение обеих почек	Объем обеих почек 3D- CRT
			Средняя доза <28Гр	<50	44Гр		Объем обеих почек
			V12 Гр <55% (для объе- диненного объема почек) V20Гр <32% V23Гр <30% V28Гр <20%	<5	18,9Гр 31,5Гр 37,8Гр 44,1Гр		3D- КЛТ
STOMACH	Изъязвление		D100 <sup>4</sup> <45	<7	78,4Гр	Облучение всего органа	Объем всего органа
SM. BOWEL	Степень $\geq 3$ острого энтерита (в комбинации с химиотера- пией)		V15Гр <120 cc	<10	15Гр	Петли тонкой кишки	3D- КЛТ
			V45Гр <195 cc	<10	45,3Гр	Объем перито- неального про- странства	
RECTUM(при облучении рака ПЖ)	Степень $\geq 2$ острого ректита		V50Гр <50%	<15	63,7Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
	Степень $\geq 3$ острого ректита			<10			
	Степень $\geq 2$ острого ректита		V60Гр <35%	<15	76,3Гр		
	Степень $\geq 3$ острого ректита			<10			
	Степень $\geq 2$ острого ректита		V65Гр <25%	<15	82Гр		
	Степень $\geq 3$ острого ректита			<10			
Степень $\geq 2$ острого ректита		V70Гр <20%	<15	89,9Гр			
Степень $\geq 3$ острого ректита			<10				
Степень $\geq 2$ острого ректита		V75Гр <15%	<15	93,5			
Степень $\geq 3$ острого ректита			<10				

BLADDER	Степень $\geq 3$ ПЛП (RTOG)	ЛТ рака моче- вого пузыря	$D_{max} < 65 \text{ Гр}$	<6	88Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
		ЛТ рака пред- стательной же- лезы	$V_{65 \text{ Гр}} \leq 50 \%$ $V_{70 \text{ Гр}} \leq 35 \%$ $V_{75 \text{ Гр}} \leq 25 \%$ $V_{80 \text{ Гр}} \leq 15 \%$		88Гр 95,7Гр 101Гр 109Гр		
PENIL BULB	Серьезная эректильная дис- функция		Средняя доза в 95% объ- ема OR <50Гр	<35	89,1Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
			$D_{90^*} < 50 \text{ Гр}$	<35	89,1Гр		
			$D_{60-70 \text{ Гр}} < 70\%$	<55	106 – 124Гр		
MANDIBULE	Остеорадионекроз		Средняя D $\leq 60 \text{ Гр}$	-----	106 Гр	Облучение всего органа	3D- КЛТ
SKIN	Эпиляция		$D_{max} \leq 20-30$	-----	<18 Гр	Доза в коже	3D- КЛТ

Орган/ткань	Степень				
	0	I	II	III	IV
<b>Кожа</b>	нет	Очаговая, слабо выраженная эритема, сухое шелушение, пониженная потливость	Яркая эритема, очаговая влажное шелушение, умеренный отек	Сливной влажный эпидермит	Некроз
<b>Слизистая оболочка</b>	нет	Гиперемия, слабые боли (нет необходимости в применении анальгетиков)	Серозно-геморрагический отек, умеренные боли (требуются анальгетики)	Выраженный серозно-геморрагический отек, нужны наркотики	Изъязвление, некроз, кровотечение
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>	нет	Анорексия с потерей массы тела до 5%, дискомфорт	Анорексия с потерей массы тела более 5%, тошнота, рвота, боли в животе, необходимость приема анальгетиков	Анорексия с потерей массы тела 15%, диарея, атония кишечника, большое количество слизисто-го и кровянистого отделяемого	Острая кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, некроз кишечника
<b>Прямая кишка</b>	нет	Гиперемия слизистой оболочки	Катаральный ректит	Эрозивно-десквамативный ректит	Язвенный ректит, геморрагии

**Приложение 3. Степень ранних местных лучевых повреждений нормальных тканей по шкале EORTC/RTOG**

<b>Нижние отделы желудочно-кишечного тракта</b>	нет	Увеличение частоты или Изменение Качества Кишечного содержимого, ректальный дискомфорт, лечение не требуется	Диарея, требующая применения лекарств, выделение слизи, не требующее санитарных прокладок, ректальные или абдоминальные боли, требующие применения ненаркотических анальгетиков	Диарея, необходимо Парентеральное введение жидкости, острое выделение слизи или крови, требующее прокладок, вздутие живота, при рентгеновском исследовании определяются вздутые петли кишечника	Подострая или острая кишечная непроходимость, перфорация, желудочное кровотечение, требующее переливания крови, абдоминальные боли или спазмы, требующие зондовой разгрузки или хирургической декомпрессии вплоть до выведения кишки
<b>Урогенитальная область</b>	нет	Частота мочеиспускания днем или по ночам удваивается, однако, дизурия не требует срочного лечения	Увеличивается частота мочеиспускания днём или по ночам, но не чаще одного раза в час, острая дизурия, спазм мочевого пузыря, требующие локальной анестезии	Выраженное по частоте дневное и ночное мочеиспускание, дизурия, боли в тазу или мочевом пузыре, требующие применения наркотических анальгетиков, массивное кровотечение с нарушением проходимости мочевыводящих путей из-за сгустков	Гематурия, требующая переливания крови, острая обструкция мочевого пузыря, изъязвление или некрозслизистой

<b>Влагалище</b>	нет	Гиперемия Слизистой оболочки	Сухой эпителиит	Влажный эпителиит	Эрозивно-язвенный кольпит
<b>Лейкоциты(<math>\times 10^9</math>)</b>		3.0-4.5	2.0->3.0	1.0-<2.0	<1.0
<b>Тромбоциты (<math>\times 10^9</math>)</b>		90-130	50-90	25-50	<25 или спонтанное кровотечение
<b>Нейтрофилы(<math>\times 10^9</math>)</b>		1.5-1.9	1.0-1.5	0.5-1.0	0.5 или сепсис
<b>Гемоглобин, г/л</b>		110-95	95-75	<75	-
<b>Гематокрит, %</b>		28-32	<28	-	-

**Приложение 4. Степень поздних местных лучевых повреждений нормальных тканей по шкале EORTC/RTOG**

Орган/ткань	Степень				
	0	I	II	III	IV
<b>Кожа</b>	нет	Пигментация, слабо выраженная атрофия, выпадение волос	Очаговая атрофия, телеангиоэктазии, гипертрофический дерматит	Выраженные телеангиоэктазии, атрофический или гипертрофический дерматит, занимающий все поле	Лучевая язва, лучевой рак
<b>Слизистая оболочка</b>	нет	Незначительная атрофия	Умеренная атрофия, телеангиоэктазии, небольшое количество слизи	Выраженная атрофия, телеангиоэктазии	Изъязвление
<b>Подкожная яткань</b>	нет	Небольшое уплотнение	Умеренный Смешанный фиброз	Выраженный фиброз	Некроз
<b>Слюнные железы</b>	нет	Легкая сухость во рту, сохранение реакции на стимуляцию	Умеренная сухость во рту, слабая реакция на стимуляцию	Полная сухость во рту (отсутствие реакции на стимуляцию)	Фиброз
<b>Спинальный мозг</b>	нет	Слабый синдром раздражения	Выраженный синдром раздражения	Объективные неврологические расстройства на уровне или ниже зоны облучения мозга	Лучевой миелит, паралич

<b>Кишечник</b>	нет	Неустойчивый стул, выделение небольшого количества слизи или крови, атрофия слизистой оболочки	Умеренные диспепсические явления, выделения слизи или крови, эрозивно-десквамативный ректит, атрофия слизистой оболочки с телеангиоэктазиями	Выраженные диспепсические изменения, уменьшение массы тела более 20%, анемия, язвенный ректит, рубцово-склеротические изменения	Стеноз кишки, ректовагинальные, ректовезикальные свищи
<b>Печень</b>	нет	Тошнота, диспепсические расстройства, незначительные нарушения функции печени	Умеренные нарушения функции печени, сывороточный белок в норме	Печеночная недостаточность, низкие показатели альбумина, отек или асцит	Печеночная кома или энцефалопатия
<b>Легкие</b>	нет	Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы (сухой кашель), незначительные Рентгенологические изменения в легких	Умеренно выраженные рентгенологические изменения в зоне облучения	Выраженный лучевой пневмофиброз	Выраженная дыхательная недостаточность, необходимость вспомогательной вентиляции легких

<b>Сердце и перикард</b>	нет	Незначительные изменения ЭКГ, синусовая тахикардия 110 ударов в покое	Умеренная стенокардия напряжения, сердце нормальных размеров, стойкие изменения ЭКГ, экссудативный перикардит	Выраженная стенокардия, увеличение сердца, умеренная сердечная недостаточность, изменения ЭКГ, слипчивый перикардит	Выраженная сердечная недостаточность, тампонада сердца
<b>Почки</b>	нет	Преходящая альбуминурия, незначительное нарушение функции почек, содержание остаточного азота и креатинина в пределах нормы	Стойкая альбуминурия, умеренная гипертензия, содержание остаточного азота увеличено в 1.8 раз, креатинина – в 2 раза	Выраженная альбуминурия, гипертензия, анемия, почечная недостаточность, содержание остаточного азота увеличено более чем в 1.8 раза, креатинина – в 2 раза	Злокачественная гипертензия, уремическая кома
<b>Мочевой пузырь и мочеточники</b>	нет	Слабая атрофия слизистой оболочки, отдельные телеангиоэктазии, мочевыводящая функция не нарушена, катаральное воспаление	Выраженная атрофия с генерализованными телеангиоэктазиями, периодическая макрогематурия	Инкрустированный цистит, снижение емкости мочевого пузыря, выраженные нарушения мочевыделительной функции почек	Сморщенный мочевой пузырь (емкость 100 мл), пиело - и уретроэктазии, везикоректальные и везиковагинальные свищи

<b>Влагалище</b>	нет	Атрофия слизистой оболочки	Умеренная индурация и телеангиоэктазии	Выраженная индурация и телеангиоэктазии	Язвенный кольпит, свищи
<b>Кости</b>	нет	Остеонекроз, бессимптомное течение	Остеорадионекроз с бессимптомным течением, задержка роста	Остеорадионекроз, остеомиелит с болевым синдромом	Патологический перелом
<b>Суставы</b>	нет	Небольшая ригидность сустава с незначительным ограничением движений	Ускоренная ригидность с нарушением движений, слабые боли в суставе	Выраженная ригидность сустава с резким ограничением движений и болевым синдромом	Некроз, контрактура или анкилоз сустава
<b>Лимфатические сосуды</b>	нет	Перемежающийся лимфостаз	Постоянный отек конечности без трофических изменений кожи	Выраженный отек конечности с умеренным фиброзом кожи и подкожной жировой клетчатки	Слоновость конечности

**Приложение 5. Общее состояние по шкале ECOG**

Баллы	Состояние больного
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100% по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)

**Приложение 6. Анкета оценки болевого синдрома**

0 баллов	Боли нет	Боли нет	Ночной сон не нарушен из-за боли, анальгетики не применяются
1 балл	Слабая боль	Боль почти не мешает заниматься обычными делами	Ночной сон не нарушен из-за боли, анальгетики применяются изредка
2 балла	Боль умеренная	Боль беспокоит и мешает обычной жизни	Ночной сон нарушен из-за боли, обычные анальгетики действуют не менее 4 часов
3 балла	Боль сильная	Боль очень сильно беспокоит и не дает забыть о себе	Ночной сон нарушен из-за боли, обычные анальгетики действуют менее 4 часов, применяются слабые опиоидные анальгетики
4 балла	Нестерпимая, самая сильная	Боль затмевает все и делает человека зависимым от помощи других	Ночной сон нарушен из-за боли, слабые опиоидные анальгетики действуют менее 4 часов, применяются сильные опиоидные анальгетики

ФИО \_\_\_\_\_

Ответ \_\_\_\_\_