

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-17-21

Цитирование: Покатаев И. А. Место адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы – в клинических исследованиях // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 17–21.

Место адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы – в клинических исследованиях

И.А. Покатаев¹¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Резюме: Адъювантная химиотерапия является стандартом лечения резецированного рака поджелудочной железы. Оптимальным режимом адъювантной химиотерапии является комбинация гемцитабина и капецитабина. Польза адъювантной химиотерапии определяется интенсивностью дозы, сроками начала после операции, а также длительностью ее применения. Добавление лучевой терапии к химиотерапии по данным рандомизированных исследований не продемонстрировало преимуществ ни в отношении локального контроля, ни в отношении отдаленных результатов лечения. При этом исследования указывают на более высокую токсичность химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией. Ретроспективно полученные данные указывают на потенциальную пользу адъювантной лучевой терапии при выполнении нерадикальных операций (R1) и при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. Однако эти данные не подтверждаются результатами рандомизированных исследований и могут выступать как гипотезогенерирующие при планировании проспективных исследований. Таким образом, место лучевой терапии на основании существующей доказательной базы не определено. Однако перспективными представляются исследования, предполагающие применение лучевой терапии не до, а после окончания всей запланированной химиотерапии. Кроме того, новые методы лучевой терапии, имеющие короткую длительность, создают перспективы изучения адъювантной лучевой терапии до начала адъювантной химиотерапии, учитывая безопасность отсрочки начала химиотерапии на срок до 12 недель после операции.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, адъювантная химиотерапия, адъювантная лучевая терапия

Информация об авторах:

Илья А. Покатаев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pokia@mail.ru

Роль адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Адъювантная химиотерапия является стандартом лечения пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. Это положение закреплено в рекомендациях ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO, а также других обществ и экспертных групп [1–5]. Внесение адъювантной химиотерапии в стандарт основано на результатах исследований ESPAC-1 и CONCO001. Исследование ESPAC-1 продемонстрировало статистически значимое преимущество адъювантной химиотерапии с использованием 5-фторурацила и фолината кальция по сравнению с наблюдением [6], а исследование CONCO001 доказало преимущество гемцитабина по сравнению с наблюдением [7]. Оба режима химиотерапии оказались равноэффективными при прямом сравнении в рандомизированном

исследовании [8]. Польза адъювантной химиотерапии прослеживалась при анализе всех подгрупп, в том числе при любой стадии, при любом статусе регионарных лимфоузлов, а также краев резекции [6]. Позднее исследование ESPAC-4 продемонстрировало, что комбинация гемцитабина и капецитабина эффективнее монотерапии гемцитабином, что сделало комбинацию GEMCAP текущим стандартом адъювантной химиотерапии рака поджелудочной железы [9].

Эффективность адъювантной химиотерапии зависит от интенсивности доз препаратов, сроков ее начала и длительности применения. Японские исследователи ретроспективно оценили влияние интенсивности доз химиотерапевтических препаратов на результаты лечения. Анализ данных по 168 пациентам показал, что снижение относительной интенсивности дозы ниже 80% ассоциировано со статистически значимо худшим

прогнозом: медиана продолжительности жизни уменьшалась с 45,6 месяца до 26 месяцев ($p < 0,001$) [10].

Исследование ESPAC-3 продемонстрировало, что уменьшение количества курсов химиотерапии менее 6 приводит к статистически значимому снижению ее эффективности: медиана продолжительности жизни в группе пациентов, завершивших все 6 четырехнедельных курса химиотерапии, была на 1 год больше, чем в группе пациентов, получивших меньшее число курсов [11].

Авторы этого же исследования указывают на допустимость начала химиотерапии в сроки до 12 недель после операции [11]. Сравнив отдаленные результаты в группе пациентов, кому химиотерапия была начата в течение 8 недель после операции, и в группе пациентов, кому химиотерапия начала в период 8–12 недель после операции, авторы исследования не выявили статистически значимых различий в выживаемости. Поскольку исследование не позволяло начинать химиотерапию в сроки более 12 недель после хирургического вмешательства, оценить возможность отсрочки начала химиотерапии на более поздний период, например, с целью проведения лучевой терапии, не представляется возможным.

На этот вопрос отвечает другой анализ. Ретроспективно проанализированная база данных SEER показала, что эффективность химиотерапии при III стадии рака поджелудочной железы в случае ее начала в сроки, превышающие 12 недель после операции, имеет тенденцию к снижению [12]. Нецелесообразность длительной отсрочки начала адъювантной химиотерапии подчеркивается и результатами других анализов [13, 14].

Таким образом, данные доказательной медицины указывают на необходимость проведения адъювантной химиотерапии всем пациентам, перенесшим резекцию поджелудочной железы по поводу рака. При этом сроки ее начала не должны превышать 12 недель после операции, а общая длительность должна составлять 6 месяцев. Добавление лучевой терапии во время химиотерапии приводит к значительному снижению интенсивности дозы химиотерапии [15], что также нежелательно ввиду наличия доказательств, что это снижение дозы влияет на прогноз пациентов.

Исследования эффективности адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы

Суммарно опубликовано 5 рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы: GITSG (1985 г.), EORTC (1999 г.), ESPAC-1 (1994 г.), EORTC-40013–22012/FFCD-9203/GERCOR (2010 г.) и CapR1 (2012 г.). Исследование GITSG сравнивало наблюдение с химиолучевой терапией (ХЛТ) в качестве адъювант-

ной терапии пациентов, перенесших операцию по поводу рака поджелудочной железы. Химиолучевая терапия включала проведение лучевой терапии по 2 Гр в сутки, 2 курса по 10 дней с интервалом между курсами 2 недели [16]. Химиотерапия включала использование 5-фторурацила в дозе 500 мг/м² в виде в/в болюсного введения 1–3 дни каждого курса лучевой терапии. Отличительной особенностью данного исследования является тот факт, что пациенты после окончания лучевой терапии получали химиотерапию 5-фторурацилом еще в течение 2 лет. Планировалось включить по 50 пациентов в каждую группу. Несмотря на то, что набор в исследование продолжался 8 лет и в наборе участвовало несколько центров, удалось включить только 43 пациента, т. е. исследователи включали в среднем по 6 пациентов в год. Исследование показало статистически значимое преимущество ХЛТ с последующей химиотерапией по сравнению с одним наблюдением: медианы времени без прогрессирования составили 11 и 9 месяцев для группы лечения и наблюдения соответственно ($p = 0,01$). Медианы продолжительности жизни составили 20 и 11 месяцев для двух групп соответственно ($p = 0,03$) [16].

Из исследования GITSG не ясно, какую роль в улучшении отдаленных результатов играет лучевая терапия и какую роль играет длительная адъювантная химиотерапия. Большая ясность приходит после анализа исследования EORTC. Это рандомизированное исследование III фазы включило 205 пациентов (104 пациента имели резецированный рак головки поджелудочной железы, T1-2N0-1aM0, 92 пациента имели периампулярный рак, T1-3N0-1aM0) и сравнило те же две группы – группу ХЛТ и группу наблюдения. Лучевая терапия была похожа на таковую в исследовании GITSG: 2 курса облучения с интервалом 2 недели, РОД 2 Гр, СОД каждого курса составила 20 Гр. Химиотерапия включала 5-фторурацил в дозе 25 мг/кг в виде 24-суточной инфузии в течение первых 3–5 дней каждого курса лучевой терапии. Однако в отличие от GITSG исследование EORTC не предполагало продолжения химиотерапии после окончания лучевой терапии [17]. Исследование не показало преимущества ХЛТ по сравнению с наблюдением ни по времени без прогрессирования (медианы составили 12,6 месяца и 17,1 месяца для групп наблюдения и ХЛТ соответственно, $p = 0,099$), ни по продолжительности жизни (медианы составили 19 и 24,5 месяца для групп наблюдения и ХЛТ соответственно, $p = 0,208$).

Анализ локализации очагов прогрессирования показал, что изолированные локорегионарные рецидивы без отдаленных метастазов выявлялись в 15% случаях в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Настолько малое число изолированных локорегионарных рецидивов, подчеркиваемое фактом, что в исследовании 19–24% пациентов имели нерадикальную операцию с положительными краями резекции, свидетельствует об исходно системном характере заболевания. Это указывает на то, что подавляющее большинство пациентов нуждаются

Таблица 1. Медины продолжительности жизни в четырех группах исследования ESPAC-1 [6]

Группа	Медиана продолжительности жизни
Наблюдение (n=69)	16,9 месяца
Химиолучевая терапия (n=73)	13,9 месяца
Химиотерапия (n=75)	21,6 месяца
Химиолучевая терапия с последующей химиотерапией (n=72)	19,9 месяца

Таблица 2. Результаты анализа Национальной базы данных онкологических пациентов США (National Cancer Database, NCDB) по эффективности адъювантной терапии рака поджелудочной железы [20]

Группа (n=31,348)	Медиана продолжительности жизни, месяцы
Химиотерапия (ХТ, 30%)	22,5
Химиотерапия + химиолучевая терапия (ХТ+ХЛТ 38%)	23,7
Химиолучевая терапия (ХЛТ, 2%)	11,2
Наблюдение (30%)	14

в адъювантной химиотерапии без дополнительной лучевой терапии.

Исследование ESPAC-1 является самым крупным из опубликованных исследований, посвященных оценке эффективности ХЛТ в адъювантной терапии рака поджелудочной железы. Исследование подразумевало рандомизацию пациентов с резецированными карциномами поджелудочной железы в одну из 4 групп: наблюдение, химиолучевая терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия с последующей химиотерапией [6]. Таким образом, исследование позволило сравнить эффективность ХЛТ не только с наблюдательной тактикой, но и с адъювантной химиотерапией, не дополненной лучевой терапией.

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 месяца для группы с ХЛТ и группы без ХЛТ соответственно ($p=0,05$). 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 для группы с химиотерапией и группы без химиотерапии соответственно ($p=0,009$). Медианы продолжительности жизни отдельно по каждой из четырех групп представлены в табл. 1.

Данное исследование подчеркивает ту информацию, которая была получена при сопоставлении исследований GITSG и EORTC: положительный эффект адъювантной терапии достигается за счет химиотерапевтического воздействия. В группе только ХЛТ, не дополненной химиотерапией, продемонстрирована наихудшая выживаемость,

которая оказалась даже ниже, чем в группе наблюдения. Наилучшая выживаемость продемонстрирована в группе пациентов, которым проводили только химиотерапию без лучевой терапии (табл. 1).

Опубликованное позже исследование EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR сравнило эффективность 4 курсов химиотерапии гемцитабином с эффективностью ХЛТ, включавшей 2 курса терапии гемцитабином с последующей лучевой терапией в сочетании с гемцитабином в радиосенсибилизирующей дозе [18]. Показано отсутствие статистически значимых различий как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении продолжительности жизни пациентов.

В немецком исследовании CapR1 проводилось сравнение химиолучевой терапии с химиотерапией фторпиримидинами [19]. Экспериментальная группа включала более интенсивную лучевую терапию по сравнению с другими исследованиями: СОД составила 50,4 Гр за 28 фракций, на фоне которой проводилась непрерывная инфузия 5-фторурацила в дозе 200 мг/м² в сутки, а также вводился цисплатин 30 мг/м² еженедельно и интерферон-2b 3 млн Ед 3 раза в неделю в течение суммарно 5,5 недель. После окончания ХЛТ проводились еще 2 курса химиотерапии длительными инфузиями 5-фторурацила. В данном исследовании статистически значимых различий между группой ХЛТ и группой химиотерапии не выявлено ни по общей, ни по безрецидивной выживаемости. Частота нежелательных явлений была выше в группе ХЛТ, включая 29% нежелательных явлений 4 степени выраженности [19].

Таким образом, результаты опубликованных рандомизированных исследований свидетельствуют о нецелесообразности проведения адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы. Неудача использования лучевой терапии кроется в исходно системном характере заболевания, а также в отсрочке начала химиотерапии за счет того, что во всех исследованиях химиолучевая терапия применялась до химиотерапии. При этом дозы цитостатиков, используемых во время облучения, были вынужденно снижены.

Однако кроме рандомизированных исследований проведена целая серия ретроспективных анализов, результаты которых контрастируют с результатами рандомизированных исследований. 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. [20]. Наилучшая выживаемость выявлена в группах пациентов, получавших адъювантную химиотерапию или адъювантную химиотерапию с химиолучевой терапией (табл. 2).

При этом сравнение группы ХТ+ХЛТ с ХЛТ продемонстрировало преимущество добавления ХЛТ в подгруппах

Таблица 3. Результаты многофакторных регрессионных анализов Кокса, посвященных оценке роли различных методик адъювантной терапии рака поджелудочной железы

Группа пациентов	ХТ	Хирургия	ХЛТ	ХТ+ХЛТ
Л/у -, R -	Г. С.	1,44 (1,33 – 1,55)	1,45 (1,10 – 1,91)	1,00 (0,93 – 1,08)
Л/у -, R+	Г. С.	1,64 (1,45 – 1,86)	1,69 (7,23 – 2,32)	0,88 (0,79 – 0,98) *
Л/у +, R -	Г. С.	1,53 (1,44 – 1,63)	1,68 (1,40 – 2,03)	0,89 (0,85 – 0,94) *
Л/у +, R+	Г. С.	1,75 (1,59 – 1,93)	1,96 (1,52 – 2,55)	0,79 (0,73 – 0,85) *

Л/у – статус лимфоузлов, R-статус краев резекции,

Г. С. – группа сравнения (все сравнения выполнены с группой только химиотерапии)

пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или с положительными краями резекции (табл. 3).

Авторы исследования делают осторожный вывод о том, что будущие исследования, посвященные оценке эффективности адъювантной химиолучевой терапии, должны на этапе рандомизации стратифицировать пациентов по статусу лимфоузлов и краев резекции. Действительно, ретроспективный характер исследования всегда содержит системные ошибки. В данном исследовании выявлен существенный дисбаланс между сравниваемыми группами по расе, возрасту, размеру опухоли, стадии, а также дифференцировке опухоли. Кроме того, NCDB не учитывает сопутствующую патологию, а также возможные послеоперационные осложнения. Авторы попытались устранить эффект дисбаланса путем проведения многофакторного анализа, однако, как известно, только проспективно выполненная рандомизация позволяет максимально нивелировать дисбаланс по прогностическим факторам.

Данные этого анализа идут в разрез с данными рандомизированного исследования ESPAC-1, в котором отсутствие пользы и даже негативный эффект лучевой терапии прослеживались также при положительных краях резекции и наличии метастазов в лимфоузлах [6].

Подобный анализ проведен на базе данных SEER и учитывал данные пациентов, получивших лечение с 1973 по 2005 г. В анализ вошли данные 5676 пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. Проведя многофакторный регрессионный анализ Кокса, авторы исследования продемонстрировали, что добавление лучевой терапии к адъювантному лечению приводит к статистически значимому улучшению прогноза пациентов (HR=0,587, 95% доверительный интервал 0,545–0,631) [21]. Авторы анализа указали, что группы без лучевой терапии и с лучевой терапией имели статистически значимые различия по ряду значительных прогностических факторов, например, по возрасту, расе, распространенности опухолевого процесса, размеру первичной опухоли и др. Несмотря на то, что они сделали поправку на дис-

баланс между группами по прогностическим факторам, все же значительная их часть (например, общее состояние пациентов) не вносится в базу SEER. Поэтому сделать поправку на эти факторы не представляется возможным. Между тем, логично предположить, что на лучевую терапию отбирались только наиболее сохраненные пациенты.

Таким образом, данные опубликованных исследований указывают на следующее:

- эффективность адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы не доказана: частота локорегионарных рецидивов не уменьшается, общая выживаемость имеет тенденцию к ухудшению при сравнении с химиотерапией;
- роль дополнительных факторов риска, например R и N-статуса, как предикторов эффективности адъювантной лучевой терапии сомнительна;
- адъювантная химиолучевая терапия токсичнее химиотерапии.

В итоге применение адъювантной лучевой и химиолучевой терапии не рекомендуется обществом ESMO [1]. Рутинное применение лучевой терапии не рекомендуется клиническими рекомендациями ASCO, однако может обсуждаться у некоторых пациентов с R1 резекцией или при наличии метастазов в лимфоузлах после 4–6 месяцев адъювантной химиотерапии [4]. При этом данная рекомендация ASCO имеет статус неофициального консенсуса и умеренную степень убедительности.

Ожидается, что новые исследования (например, проводимое в настоящее время исследование RTOG 0848, NCT01013649) должны разъяснить роль адъювантной лучевой терапии после окончания всей запланированной химиотерапии. Кроме того, новые методы лучевой терапии, например стереотаксическая лучевая терапия, имеющие короткую длительность, создают перспективы изучения адъювантной лучевой терапии до начала адъювантной химиотерапии, учитывая безопасность отсрочки начала химиотерапии на срок до 12 недель после операции.

Литература • References

1. Ducreux M., Cuhna A. Sa, Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2015. – V. 26 (Supplement 5). – P. v56 – v68.

2. Temper M. A., Malafa M. P., Al-Hawary M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, v².2017. Published online <http://nccn.org>.
3. Hidalgo M., Ivarer R. A., Gallego J. et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. // Clin Transl Oncol. – 2017. – V. 19. – P. 667–681.
4. Khorana A., Mangu P., Berlin J. et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of clinical Oncology Clinical Practice Guideline // JCO. – 2016. – V. 34, N 21. – P. 2541–2556.
5. Покатаев И. А., Патютко Ю. И., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Гладков О. А., Медведев С. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/под редакцией: В. М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» – 2016. – С. 304–318.
6. Neoptolemos J. P., Stocken D. D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. // N Engl J Med – 2004. – V. 350. – P. 1200–10.
7. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. // JAMA – 2007. – V. 297. – P. 267–77.
8. Neoptolemos J. P., Stocken D. D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. // JAMA. – 2010. – V. 304. – P. 1073–1081.
9. Neoptolemos J., Palmer D. H., Ghaneh P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. – 2017. – V. 389, N 10073. – P. 1011–1024.
10. Yabusaki n., Fujii T, Yamada S. et al. The significance of relative dose intensity in adjuvant chemotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma – including the analysis of clinicopathological factors influencing relative dose intensity // Medicine. – 2016. – V. 95, N 29. – P. 1–6.
11. Valle J. W., Palmer D., Jackson R. et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study // J Clin Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 504–512.
12. Nayar P., Chandak A., Gupta N. et al. Postoperative Mortality Following Multi-Modality Therapy for Pancreatic Cancer: Analysis of the SEER-Medicare Data. J Surg Oncol – 2017. – V. 115, N 2. – P. 158–163.
13. Murakami Y., Uemura K., Sudo T. et al. Early initiation of adjuvant chemotherapy improves survival of patients with pancreatic carcinoma after surgical resection. Cancer chemotherapy and pharmacology. // 2013. – V. 71, N 2. – P. 419–29.
14. Kim H. W., Lee J.-C., Lee J. et al. Early versus delayed initiation of adjuvant treatment for pancreatic cancer. // PLoS ONE. – 2017. – V. 12, N 3. – e0173960.
15. Mukherjee S., Hurt C. N., Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. // Lancet Oncol. – 2013 – V. 14, N 4. – P. 317–326.
16. Kaiser M. H., Ellenberg S. S. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection // Arch Surg – 1985. V. 120. – P. 899–903.
17. Klinkenbijl J. H., Jeekel J., Sahmoud T. et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region. // Ann. Surg. – 1999. – V. 230, N 6. – P. 776–784.
18. Van Laethem J., Hammel P., Mornex F. et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. // J Clin Oncol. – 2010. – V. 28. – P. 4450–4456.
19. Schmidt J., Abel U., Debus J. et al. Open-Label, Multicenter, Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemoradiation Plus Interferon Alfa-2b Versus Fluorouracil and Folinic Acid for Patients With Resected Pancreatic Adenocarcinoma. // J Clin Oncol. – 2012. V. 30. – P. 4077–4083. 2012.
20. Wright J. P., Schlegel C., Snyder R. A. et al. Selective benefit of adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. // J Clin Oncol. – 2017. – V. 35 (suppl; abstr 4122).
21. McDade T. P., Hill J. S., Simons J. P. et al. A National Propensity-Adjusted Analysis of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Resected Pancreatic Adenocarcinoma. // Cancer – 2010. – V. 116. – P. 3257–66.