

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*НИИ хирургии и неотложной медицины
Отдел онкохирургии*

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Методическое пособие



Санкт-Петербург
2018

УДК 616.37-006.6-07-089(075.5)
ББК 54.13+55.6я7
Р19

Авторы:

д-р мед. наук *А. А. Захаренко,*
А. А. Трушин,
канд. мед. наук *М. А. Беляев,*
О. А. Тен,
В. А. Рыбальченко,
К. Н. Вовин,
Т. В. Купенская

Р19 **Рак поджелудочной железы: диагностика и лечение:** метод. пособие /
А. А. Захаренко, А. А. Трушин, М. А. Беляев [и др.]. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ,
2018. – 20 с.
ISBN 978-5-88999-504-3

Подробно рассмотрены классификация, стадирование и основные принципы диагностики и лечения рака поджелудочной железы. Содержится самая актуальная на настоящее время информация согласно последней международной классификации злокачественных опухолей TNM-8 и таким лечебно-диагностическим алгоритмам международных изданий, как NCCN и рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей RUSSCO.

Издание предназначено для обучающихся в ординатуре и аспирантуре врачей-специалистов.

ISBN 978-5-88999-504-3

РИЦ ПСПбГМУ, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Этиология	5
Эпидемиология.....	6
Клиническая картина	6
Диагностика.....	7
Необходимые исследования	7
Дополнительные исследования.....	8
Стадирование.....	8
Кодирование по МКБ 10	8
Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 2010 г.).....	9
Международная классификация по системе TNM.....	9
Патологическая классификация pTNM	10
Основные принципы лечения	13
Лечебная тактика при резектабельных опухолях.....	13
Лечебная тактика при погранично резектабельных опухолях.....	14
Лечебная тактика при нерезектабельных опухолях	14
Патоморфологический аудит.....	15
Показания к проведению адьювантной химиотерапии.....	16
Лечение метастатического рака поджелудочной железы.....	17
Прогнозы лечения	19
Динамическое наблюдение после радикального лечения	19
Рекомендуемая литература.....	20

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБА – верхняя брыжеечная артерия.
ВБВ – верхняя брыжеечная вена.
ВВ – воротная вена.
ДПК – двенадцатиперстная кишка.
МРТ – магнитно-резонансная томография.
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.
НПВ – нижняя полая вена.
ОПА – общая печеночная артерия.
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография.
РОД – разовая очаговая доза.
ХТ – химиотерапия.
ЧС – чревный ствол.
ЭУС – эндоскопическая ультразвуковая сонография.

ЭТИОЛОГИЯ

Рак поджелудочной железы – это группа злокачественных новообразований, исходящих из эпителиальных клеток поджелудочной железы.

В 90 % случаев рак поджелудочной железы имеет спорадический характер и связан с факторами риска данного заболевания.

Увеличение риска заболевания выявлено при курении. Воздействие химических элементов и тяжелых металлов, таких как бета-нафтиламин, бензидин, пестициды, асбест, бензин, связано с увеличением риска развития рака поджелудочной железы. Злоупотребление алкоголем также является негативным фактором, влияющим на увеличение заболеваемости данной патологией.

Избыточная масса тела ассоциируется с повышенным риском заболевания. Мета-анализ 22 исследований, включающих 8091 пациента с установленным диагнозом «Рак поджелудочной железы», показал, что у пациентов с низкой физической активностью риск заболевания повышен, по сравнению с людьми с высокой физической активностью.

Некоторые исследования показывают, что употребление красного мяса и молочных продуктов увеличивает риск развития рака поджелудочной железы. В то же время другие исследования опровергают данную зависимость.

Исследования по поводу связи недостатка витамина Д с риском развития рака поджелудочной железы показали противоречивые результаты. Некоторые исследования установили, что низкий уровень 25-гидроксивитамина Д в плазме может увеличивать риск заболевания.

Хронический панкреатит ассоциируется с высоким риском заболевания раком поджелудочной железы. Исследования показали 7,2-кратное увеличение риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом. Также мета-анализ двух контролируемых исследований показал увеличение риска рака поджелудочной железы у пациентов с хроническим гепатитом В.

Связь сахарного диабета и рака поджелудочной железы является достаточно сложной. Популяционное исследование 2122 пациентов с сахарным диабетом показало, что примерно у 1 % пациентов, больных диабетом, в возрасте 50 лет и младше в течение 3 лет был выявлен рак поджелудочной железы.

В остальных случаях риск возникновения заболевания связан с генетическими наследственными синдромами – Пейтца–Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2015 г. рак поджелудочной железы составил 3,3 %. Абсолютное число новых случаев в 2015 г. составило 8791 среди мужского населения и 8924 среди женского населения. Средний возраст заболевших мужчин – 64,6 года, женщин – 70,3 года. «Грубые», нестандартизированные показатели заболеваемости раком поджелудочной железы в России в 2015 г. составили среди мужчин 12,96, среди женщин – 11,36 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы составили среди мужчин 9,14, среди женщин – 5,16 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39 %, среди женщин – 14,95 % (М. И. Давыдов, 2014). В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 г. рак поджелудочной железы составил 5,9 %, что соответствует 5-му месту после рака легкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 64,8 года, женщин – 71,3 года. Нестандартизированные показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 г. составили среди мужчин 12,96, среди женщин – 11,04 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 г. среди мужчин – 9,15, среди женщин – 4,83 на 100 тысяч населения. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 5,6 %, среди женщин – 7,61 %. Представленные данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в России преимущественно среди женщин (М. И. Давыдов, 2014).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина и симптомы, которые заставляют пациента обратиться к врачу, напрямую зависят от следующих факторов:

- размеры опухоли;
- длительность течения заболевания;
- место расположения опухоли;
- характер роста злокачественного новообразования.

Типичные симптомы и их описание приведены в табл. 1.

Таблица 1

Симптомы при раке поджелудочной железы

Симптом	Описание
Боли в верхних отделах живота	Чаще всего локализуются в верхних отделах живота; при поражении головки поджелудочной железы локализуются в правом подреберье; при поражении тела и хвоста поджелудочной железы локализуются в левом подреберье, могут иметь опоясывающий характер; интенсивность болевого синдрома усиливается при поражении чревного нервного сплетения, боль может носить нестерпимый характер и не купироваться наркотическими анальгетиками
Желтуха	Возникает при поражении головки поджелудочной железы и сдавлении интрапанкреатической части холедоха; имеет безболевого характер; чаще всего отсутствуют признаки холангита
Нарушения работы кишечника	Диарея вследствие ферментативной недостаточности; вздутие и урчание живота
Жажда	Имеет выраженный характер; обусловлена развитием панкреатогенного сахарного диабета, либо усугублением течения имеющегося сахарного диабета II типа
Общая симптоматика	Общая слабость, вялость, сонливость; повышенная утомляемость; резкая потеря массы тела; анемия, бледность кожи

ДИАГНОСТИКА

Диагностика рака поджелудочной железы проводится на основании данных анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований. Основным методом диагностики являются МСКТ с в/в-контрастированием и/или МРТ.

Необходимые исследования

1. Клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма, группа крови, ЭКГ.
2. Онкомаркер СА-19-9.
3. Rg органов грудной клетки (предпочтительнее МСКТ грудной клетки).
4. Видеогастроскопия.
5. МСКТ-ангиография брюшной полости и/или МРТ брюшной полости.

МСКТ-ангиография брюшной полости

Исследование должно быть выполнено не позднее, чем за 4 недели до операции. Разница накопления контрастного вещества между нормальной паренхимой поджелудочной железы и аденокарциномой лучше всего выявляется в позднюю артериальную фазу (портальную). При этом опухоль имеет гиподенсную структуру по отношению к окружающей паренхиме. МСКТ также позволяет селективно оценить важные артериальные (ЧС, ВБА, вариантная анатомия) и венозные (верхняя брыжеечная вена, воротная вена, селезеночная вена) сосуды. Эта информация позволяет определить критерии резектабельности опухоли. Также МСКТ должно ответить на вопрос о наличии вторичных очагов в печени.

МРТ брюшной полости

При данном исследовании решаются те же задачи, что и при МСКТ. МРТ брюшной полости предпочтительнее проводить при сомнительных очаговых образованиях печени, при малых размерах опухоли поджелудочной железы и непереносимости йодсодержащих контрастных веществ.

Дополнительные исследования

1. ЭУС.
2. Биопсия. Как правило, гистологическая верификация не требуется при резектабельных опухолях. Морфологическое подтверждение необходимо в случае проведения неоадьювантной химиотерапии или паллиативного химиотерапевтического лечения. Предпочтение отдается тонкоигольной биопсии, выполняемой под контролем эндоскопической ультразвуковой сонографии.
3. ПЭТ/КТ.

СТАДИРОВАНИЕ**Кодирование по МКБ 10**

Злокачественное новообразование поджелудочной железы (C25):
 C 25.0 – головки поджелудочной железы;
 C25.1 – тела поджелудочной железы;
 C25.2 – хвоста поджелудочной железы;
 C25.3 – протока поджелудочной железы;
 C25.4 – островковых клеток поджелудочной железы;
 C25.7 – других частей поджелудочной железы;
 C25.8 – поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;
 C25.9 – поджелудочной железы неуточненное.

Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 2010 г.)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные: ацинарно-клеточная цистаденома; серозная цистаденома.

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы: панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3-й степени (PanIN-3); внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с легкой или умеренно выраженной дисплазией; внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжелой дисплазией; внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль; муцинозная кистозная опухоль с легкой или умеренно выраженной дисплазией; муцинозная кистозная опухоль с тяжелой дисплазией.

Злокачественные: протоковая аденокарцинома; аденоплоскоклеточный рак; коллоидный рак (муцинозный некистозный рак); гепатоидный рак; медуллярный рак; перстневидноклеточный рак; недифференцированный рак; недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками; ацинарно-клеточная карцинома; ацинарно-клеточная цистаденокарцинома; внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивным раком; смешанный ацинарно-протоковый рак; смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак; смешанный ацинарно-нейроэндокрино-протоковый рак; смешанный протоково-нейроэндокринный рак; муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивным раком; панкреатобластома; серозная цистаденокарцинома; солидно-псевдопапиллярная опухоль.

Нейроэндокринные опухоли: нейроэндокринная микроаденома поджелудочной железы; нейроэндокринная опухоль; функционально неактивная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы G1, G2; нейроэндокринная опухоль G1; нейроэндокринная опухоль G2; нейроэндокринный рак; крупноклеточный нейроэндокринный рак; мелкоклеточный нейроэндокринный рак; ЕС-клеточная, серотонинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль (карциноид); гастринома; глюкагонома; инсулинома; соматостатинома; VIP-ма.

Редкие виды опухоли

Зрелая тератома; мезенхимальные опухоли; лимфомы; вторичные опухоли.

Международная классификация по системе TNM

T – первичная опухоль.

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

To – первичная опухоль не определяется.

Tis – интраэпителиальная опухоль:

– панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3-й степени (PanIN-3);

– внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжелой дисплазией;

– внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль с тяжелой дисплазией;

– муцинозная кистозная опухоль с тяжелой дисплазией.

T1 – опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении.

T1a – опухоль $\leq 0,5$ см в наибольшем измерении.

T1b – опухоль $>0,5$ и ≤ 1 см в наибольшем измерении.

T1c – опухоль >1 и ≤ 2 см в наибольшем измерении.

T2 – опухоль >2 и ≤ 4 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль >4 см в наибольшем измерении.

T4 – инвазия опухоли в следующие структуры, независимо от размера:

– чревный ствол;

– верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – метастазы в 1–3 регионарных лимфоузлах.

N2 – метастазы более чем в 4 регионарных лимфоузлах.

K регионарным относятся следующие панкреатические лимфоузлы:

– верхние – лимфоузлы выше головки и тела;

– нижние – лимфоузлы ниже головки и тела;

– передние – передние панкреатодуоденальные лимфоузлы, лимфоузлы вокруг общего желчного протока, проксимальные брыжеечные лимфоузлы;

– селезеночные – лимфоузлы ворот селезенки и хвоста поджелудочной железы для опухолей тела и хвоста;

– чревные – чревные лимфоузлы только для опухолей головки.

M – отдаленные метастазы.

M0 – отдаленные метастазы не определяются.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Патологическая классификация pTNM

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. pN0 – гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов – должно быть основано на исследовании 11 или более лимфатических узлов. Если в ис-

следованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 11, случай классифицируется как pN0.

В табл. 2 приведены стадии рака поджелудочной железы в соответствии с Международной классификацией TNM-8.

Таблица 2

Стадии рака поджелудочной железы в соответствии с классификацией TNM-8			
T	N	M	Стадия
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IV
T2	N1	M0	IVB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IVB
T3	N2	M0	III
T4	Любая N	M0	III
Любая T	Любая N	M1	IV

Определение стадии заболевания должно основываться на результатах дооперационного обследования, данных интраоперационной ревизии и послеоперационного изучения удаленного препарата, в том числе и со специальной методикой исследования краев резекции.

В зависимости от распространенности опухоли классифицируются на *резектабельные, погранично резектабельные, нерезектабельные и метастатические* (табл. 3).

Таблица 3

Критерии резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы по M. D. Anderson		
Категория	Артериальная инвазия	Венозная инвазия
Резектабельный	Нет артериальной инвазии ЧС, ВБА, ОПА	Нет инвазии в ВБВ и ВВ или контакт с сосудом $\leq 180^\circ$ окружности без нарушения целостности контура
Погранично резектабельный	Головка поджелудочной железы и крючковидный отросток: – опухоль контактирует с ОПА без распространения на ЧС; – опухоль контактирует с ВБА $\leq 180^\circ$; – вариантная анатомия (лобавочная или замещающая правая печеночная артерия и др.) и контакт опухоли с данными сосудами. Тело и хвост поджелудочной железы: – опухоль контактирует с ЧС $\leq 180^\circ$; – опухоль контактирует с ЧС $\geq 180^\circ$ без вовлечения аорты и гастродуоденальной артерии – есть возможность выполнения модифицированной операции Arriebeu (некоторые авторы относят данный критерий к нерезектабельным)	Опухоль контактирует с ВБВ или ВВ более чем на 180° , с неровностью контура вен или их тромбозом, но с неизменным сосудом выше и ниже вовлеченного сегмента и возможностью резекции и реконструкции. Опухоль контактирует с НППВ
Нерезектабельный	Головка поджелудочной железы и крючковидный отросток: – контакт опухоли с ВБА $\geq 180^\circ$; – контакт опухоли с ЧС $\geq 180^\circ$; – опухоль контактирует с первой суюнальной ветвью ВБА. Тело и хвост поджелудочной железы: – контакт опухоли с ВБА $\geq 180^\circ$ или ЧС; – контакт опухоли с ЧС и вовлечение аорты	Головка поджелудочной железы и крючковидный отросток: – невозможность реконструкции воротно-брыжеечной венозной оси из-за массивной инвазии опухоли или протяженного тромбоза; – опухоль контактирует с первой суюнальной ветвью ВВВ. Тело и хвост поджелудочной железы: – невозможность реконструкции воротно-брыжеечной венозной оси из-за массивной инвазии опухоли или протяженного тромбоза

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания и местного распространения опухоли. В настоящее время применяется хирургическое (радикальное, паллиативное), химиотерапевтическое (неoadъювантное, адъювантное, паллиативное) и химиолучевое лечение. Хирургическое лечение является единственным радикальным методом лечения. Однако более чем у 80 % пациентов опухоли выявляются в уже запущенной стадии и не подлежат радикальному хирургическому вмешательству.

Лечебная тактика при резектабельных опухолях

Морфологическая верификация не требуется при наличии опухоли на МСКТ/МРТ-исследовании. Основным принцип радикального хирургического лечения – это достижение негативных краев резекции (R0-статус). Вид хирургической операции зависит от отдела поражения поджелудочной железы.

Панкреатодуоденальная резекция. Операция выполняется при поражении головки и крючковидного отростка поджелудочной железы. Резекционный этап выполняется в двух модификациях – классическая панкреатодуоденальная резекция с резекцией желудка (операция Whipple) и панкреатодуоденальная резекция с сохранением привратника (методика Traverso Longmire). Разница данных методик заключается в том, что при последней не выполняется резекция желудка, сохраняется привратник и 2–3 см двенадцатиперстной кишки. В остальном резекционный этап двух методик идентичен. Объем классической панкреатодуоденальной резекции – резекция $2/3$ желудка, удаление желчного пузыря, головки поджелудочной железы с крючковидным отростком и двенадцатиперстной кишки с начальным отделом тощей кишки и лимфаденэктомией. Ключевым моментом резекционного этапа является скелетизация передней, задней и латеральной стенок верхней брыжеечной артерии при отсечении связки крючковидного отростка для достижения R0-края резекции.

Дистальная резекция поджелудочной железы. Операция выполняется при поражении тела и хвоста поджелудочной железы. Удаляется тело, хвост поджелудочной железы и селезенка и регионарные лимфоузлы.

Тотальная дуоденопанкреатэктомия. Операция выполняется при поражении тела и хвоста поджелудочной железы с распространением на головку. Также тотальная дуоденопанкреатэктомия показана при двух положительных срочных гистологических исследованиях среза поджелудочной железы при опухолях головки поджелудочной железы. При данном виде операции полностью удаляется двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа с селезенкой и регионарными лимфатическими узлами.

Модифицированная операция Appleby. Данная операция может быть выполнена при инвазии опухоли тела и/или хвоста поджелудочной железы в ЧС. Выполняется дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и резекцией ЧС с проксимальным отделом ОПА. Для выполнения данного вида необходимо наличие сосудистой аркады из ВБА через гастродуоденальную артерию в собственную печеночную артерию. Показания к выполнению данного вида операции очень ограничены, и решение должно приниматься индивидуально.

Лечебная тактика при погранично резектабельных опухолях

При погранично резектабельных опухолях лечение должно начинаться с неoadъювантной химиотерапии. Морфологическая верификация опухоли перед началом лечения обязательна. Предпочтительно выполнение биопсии при помощи ЭУС. Целью химиотерапии является достижение R0-статуса при последующем хирургическом лечении. Режимы химиотерапии зависят от исходного ECOG-статуса и аналогичны таковым при лечении метастатического рака (табл. 4). Длительность проведения определяется достижением максимального эффекта, оцененного по результатам МСКТ/МРТ. Ответ оценивается каждые 6–8 недель. В случае эффекта ХТ (редукция опухоли, стабилизация) и достижения резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. При прогрессировании заболевания на фоне ХТ рекомендовано назначение поддерживающей химиотерапии.

Лечебная тактика при нерезектабельных опухолях

Лечебная тактика соответствует таковой при погранично резектабельных опухолях. Возможно применение лучевой терапии. Целью лечения является перевод нерезектабельной опухоли в резектабельную и/или погранично резектабельную. Эффект оценивается каждые 6–8 недель. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (редукция или стабилизация) следует продолжить ХТ. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних исследований МСКТ/МРТ, продолжение интенсивной комбинированной ХТ нецелесообразно. В случае сохранения нерезектабельного процесса после окончания неoadъювантной ХТ рекомендуется либо ЛТ, либо поддерживающая монокимиотерапия.

Роль лучевой терапии при неoadъювантном лечении остается дискуссионной. Как показали исследования, на продолжительность жизни ее проведение не влияет. Однако небольшие исследования продемонстрировали, что добавление ЛТ после проведения ХТ может увеличить вероятность достижения резектабельности. Облучению подвергается первичная опу-

холь. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. При последовательной химиолучевой терапии лечение проводится в РОД 2,4 Гр до СОД 36 Гр или в РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 45–54 Гр в сочетании с Капецитабином в дозе 1600 мг/м²/сут. внутрь ежедневно в течение всего периода облучения. При проведении стереотаксической ЛТ сочетанная ХТ не проводится, РОД составляет 7,5 Гр, 5 раз до СОД 37,5 Гр. Применение Гемцитабина в дозе 300 мг/м² еженедельно в качестве радиосенсибилизатора во время ЛТ является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной и, по-видимому, менее эффективной.

Патоморфологический аудит

1. Размер опухоли (максимальный размер опухоли в см).
2. Дифференцировка (G (x-4)).
3. Инвазия опухоли (T (x-4)).
4. Регионарные лимфатические узлы (N (x-2)).
5. Метастазы (M (x-1)).
6. Края резекции (расстояние от края резекции должно быть измерено в мм):
 - панкреатодуоденальная резекция:
 - край верхней брыжеечной артерии (ВБА-край, ретроперитонеальный). Наиболее важный край резекции. Участок препарата, удаленный вдоль передне-латерально-задней полуокружности ВБА;
 - задний край. Задняя поверхность головки и крючковидного отростка поджелудочной железы;
 - край борозды воротной вены. Заднемедиальная поверхность головки поджелудочной железы;
 - края воротной/ВБ-вены. Только при резекции воротной/ВБ-вены. Должны быть маркированы дистальный и проксимальный края вены и оценена инвазия в сосудистую стенку;
 - край перешейка поджелудочной железы;
 - край общего печеночного протока;
 - край резекции тонкой кишки;
 - край резекции желудка/ДПК;
 - передний край. Передняя поверхность головки поджелудочной железы;
 - дистальная резекция поджелудочной железы:
 - проксимальный край. Край резекции поджелудочной железы на границе тела и головки;
 - передний/краниальный край;
 - задний/каудальный край.
7. Лимфатическая инвазия (L).

8. Сосудистая инвазия (V).
9. Периневральная инвазия (P).
10. Другие патоморфологические находки (хронический панкреатит и т. п.).

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 месяцев с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адьювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 месяцев, рекомендовано применение адьювантной ХТ, так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 месяцев. В случае выполнения хирургического лечения без предоперационной ХТ проведение адьювантной ХТ рекомендовано всем пациентам вне зависимости от стадии и радикальности операции. Лечение должно быть начато в течение 3 месяцев после операции (оптимально – в течение 6 недель). Если послеоперационные осложнения не позволяют начать ХТ в течение 3 месяцев, проведение адьювантной ХТ в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Рекомендуются режимы адьювантной ХТ приведены в табл. 4.

Таблица 4

Режимы адьювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Схема	Режим применения
GEMCAP	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин в 1-й, 8-й и 15-й дни + Капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 недели, всего 6 циклов
Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин еженедельно 7 недель, далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 недели, всего 6 циклов
Капецитабин	2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 недели, всего 8 циклов
5-фторурацил	425 мг/м ² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м ² в/в струйно с 1-го по 5-й дни каждые 4 недели, всего 6 циклов

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основным методом лечения метастатического рака поджелудочной железы является химиотерапия. Выбор режима 1-й линии ХТ определяется (табл. 5), в первую очередь, состоянием пациента. При относительно удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), нормальной функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или «Гемцитабин + nab-паклитаксел». Отдельным пациентам, имеющим значительное распространение опухолевого процесса и связанные с этим симптомы (общее состояние по шкале ECOG 2 балла), может быть рекомендована комбинация Гемцитабина и nab-паклитаксела, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать. Пациентам с мутацией в гене BRCA1 или BRCA2, а также с отягощенной наследственностью (наличие двух или более родственников 1–3-й степени родства, страдавших раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы) рекомендуется применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации Гемцитабина с производным платины (Цисплатином, Карбоплатином или Оксалиплатином). Во всех случаях, не соответствующих критериям выбора комбинированных режимов ХТ, рекомендуется монокимиотерапия Гемцитабином. Пациентам в тяжелом общем состоянии проведение ХТ не рекомендуется, показана только симптоматическая терапия.

Пациенты, получавшие ранее ХТ по поводу неметастатического РПЖ (неoadьювантную или адьювантную), могут получать лечение по той же схеме, если период от окончания предыдущего лечения до прогрессирования заболевания составил более 6 месяцев. Если этот период составил менее 6 месяцев, целесообразно назначить ХТ другими препаратами (табл. 5).

Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает изначальную модификацию данного режима, которая может включать один или несколько нижеперечисленных вариантов:

- первичная профилактика нейтропении Г-КСФ;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м² или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м²) введения 5-фторурацила;
- редукция дозы Иринотекана (до 165 мг/м²);
- редукция дозы Оксалиплатина (до 65 мг/м²).

Режимы химиотерапии I линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
FOLFIRINOX (Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин, Иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин, Капция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин, 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в-болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в-инфузия в течение 46 ч, каждые 2 недели)	Состояние по шкале ECOG – 0–1 балл; общий билирубин <1,5 ВГН*; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность осуществления центрального венозного доступа; возможность проведения двухуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Nab-паклитаксел 125 мг/м ² в/в капельно 30 мин + Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 недели	Состояние по шкале ECOG – 0–2 балла; общий билирубин <1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й дни каждые 3 недели в сочетании с производным платины: – Цисплатин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день, или – Карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день, или – Оксалиплатин 100–130 мг/м ² в/в в 1-й день	Состояние по шкале ECOG – 0–2 балла; общий билирубин <1,5 ВГН; отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие двух или более родственников 1–3-й степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного курса	Состояние по шкале ECOG – 2 балла; общий билирубин <3 ВГН; прогнотическая к вышеперечисленным режимам

* ВГН – верхняя граница нормы.

ПРОГНОЗЫ ЛЕЧЕНИЯ

Выживаемость при раке поджелудочной железы остается проблемой, несмотря на прогресс в области хирургического и химиотерапевтического лечения.

Прогнозы напрямую зависят от стадии заболевания. Но даже при начальных стадиях прогнозы неутешительны. Медиана выживаемости радикально пролеченных пациентов (операция+ХТ) – 20–23 месяца. При проведении только хирургического вмешательства средняя продолжительность жизни составляет до 15 месяцев. При метастатическом раке продолжительность жизни редко превышает 6 месяцев.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после первичного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни.

В первые 2 года рекомендуется выполнение обследования каждые 3 месяца и далее каждые 6 месяцев.

Объем обследования:

- физикальный осмотр;
- лабораторное исследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализы крови, коагулограмма);
- онкомаркеры СА-19-9, РЭА;
- МСКТ/МРТ брюшной полости с в/в-контрастированием;
- Rg органов грудной клетки (МСКТ грудной клетки предпочтительнее);
- УЗИ малого таза (МСКТ/МРТ предпочтительнее).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных новообразований. 7-я ред. / Ч. Виттекинд Х. Асакура Л. Х. Собин. – М.: Изд-во Панфилова, 2017.
2. Онкология: национальное руководство / под ред. М. И. Давыдова, В. И. Чисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко. – М.: Росс. об-во клин. онкол., 2016.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (дата обращения 27.03.2018).