

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Покатаев И. А., Патютко Ю. И., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Гладков О. А., Медведев С. В.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-304-317

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, карцинома, CA-19.9, химиотерапия, классификация резектабельности.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли поджелудочной железы делятся на две группы: опухоли экзокринной части (95% случаев) и опухоли эндокринной части (5% случаев). В казуистически редких случаях встречаются мезенхимальные опухоли и лимфомы. Данные рекомендации посвящены только карциномам экзокринной части поджелудочной железы.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз рака поджелудочной железы устанавливается на основании анамнестических, лабораторных данных и данных инструментального обследования. Морфологическое исследование – основа диагноза. Материал для него может быть получен во время операции или путем биопсии. Выполнение хирургического вмешательства в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения, назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. В случае риска осложнений, связанных с биопсией при планировании гистологического исследования, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа.

Минимальный объем обследования:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейно-надключичной области;
- УЗИ малого таза для женщин;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ФГДС;
- ЭКГ.

Оптимальный объем обследования подразумевает дополнительное выполнение следующих процедур:

- эндосонография для оценки распространенности, резектабельности и для навигации забора материала с целью морфологического исследования;
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием (обязательно получение изображений в артериальную и портальную венозную фазы) для определения степени распространенности, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения;
- МРТ брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием для определения степени распространенности, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения;
- ПЭТ-КТ для оценки первичной распространенности при решении вопроса о возможности выполнения радикальной операции или при планировании лучевой терапии;
- лапароскопия с целью определения распространенности, оценки резектабельности или взятия биопсии;
- ангиография с целью определения резектабельности;
- пункция/биопсия первичной опухоли или метастаза с целью морфологической верификации диагноза;
- анализ крови на онкомаркеры (СА19.9, РЭА);
- в случае наличия в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (особенно рака молочной железы и яичников) при возможности провести генетическое консультирование и определение герминальной мутации BRCA1 и 2.

СТАДИРОВАНИЕ

Ниже представлена TNM-классификация рака поджелудочной железы (7-е издание, 2010 г.).

Первичная опухоль (T):

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

Tis – carcinoma in situ;

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении;

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии;

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

Региональные лимфатические узлы (N):

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 10 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам 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.

Отдаленные метастазы (M):

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – наличие отдаленных метастазов.

Таблица 1. Стадирование рака поджелудочной железы.

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	любая N	M0
IV	любая T	любая N	M1

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение метастатического рака поджелудочной железы (любая T, любая N, M0)

Принятие решения о тактике лечения пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы основано на оценке резектабельности первичной опухоли, которая должна производиться специалистами-хирургами, обладающими достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билио-панкреатодуоденальной области. В табл. 2 приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности по данным КТ.

Таблица 2. Оценка резектабельности метастатического рака поджелудочной железы.

Категория	Критерии
Резектабельный	<ul style="list-style-type: none"> • Без данных за вовлечение верхней брыжеечной или воротной вены или контакт с этими венами менее 180° (без деформации контура вены). • Наличие «чистой» жировой прослойки вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхней брыжеечной артерии.
Сомнительно резектабельный	<ul style="list-style-type: none"> • Вовлечение верхней брыжеечной вены/воротной вены более 180° или менее 180° с деформацией контура вены. • Муфтообразное окружение желудочно-двенадцатиперстной артерии до печеночной артерии или вовлечение короткого участка последней (не более 2 см) с возможностью реконструкции. • Вовлечение ствола верхней брыжеечной артерии не более 180°.
Нерезектабельный	<ul style="list-style-type: none"> • Значительный тромбоз воротной вены или верхней брыжеечной вены, превышающий несколько сантиметров. • Невозможность выполнения сосудистой реконструкции при вовлечении ветвей воротной и верхней брыжеечных вен (распространение на большинство проксимальных ветвей верхней брыжеечной вены). • Окружение верхней брыжеечной артерии более 180°. • Вовлечение чревного ствола или проксимального отдела печеночной артерии или ее бифуркации.

При изначально резектабельном раке поджелудочной железы рекомендуется выполнение операции без предоперационной химио- и/или лучевой терапии. Начало лечения с консервативного этапа допустимо только в рамках клинических исследований.

При карциномах с сомнительной резектабельностью необходимо проведение предоперационной терапии с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. При нерезектабельных карциномах рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности.

Предоперационная/индукционная химиотерапия. Единого протокола индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака (табл. 4). При выборе режима химиотерапии следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний. Наибольшая вероятность достижения резектабельности предполагается при применении режимов химиотерапии FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и paб-паклитаксела.

Длительность применения индукционной химиотерапии определяется достижением максимального эффекта. Рекомендуется оценивать эффект по КТ или МРТ каждые 6–8 недель. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение опухоли или стабилизация) следует продолжить химиотерапию. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних изображений продолжение интенсивной комбинированной химиотерапии представляется нецелесообразным. При этом в случае достижения резектабельности рекомендовано хирургическое лечение. В случае сохранения нерезектабельного процесса рекомендована либо лучевая терапия, либо назначение поддерживающей химиотерапии (например, монохимиотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX, или гемцитабином, если до этого пациент получал гемцитабин-содержащую химиотерапию). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет. Длительность поддерживающей химиотерапии составляет в среднем 6 месяцев с учетом периода индукционной химиотерапии. Применение лучевой терапии оправдано, если целью является достижение резектабельности. Если лучевая терапия не привела к достижению резектабельности, рекомендуется провести курс поддерживающей химиотерапии, чтобы общая длительность химиотерапии составила около 6 месяцев.

Применение поддерживающей химиотерапии более 6 месяцев (например, до прогрессирования опухоли) также является оправданной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных вопросу длительности химиотерапии в этой группе пациентов. Решение о продолжении химиотерапии до прогрессирования должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

Предоперационная/индукционная лучевая терапия. Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли однозначно доказать преимущество в продолжительности жизни при ее добавлении. Однако небольшие исследования свидетельствуют, что добавление лучевой терапии к консервативному лечению после нескольких месяцев химиотерапии способно увеличить вероятность достижения резектабельности.

Облучению подвергается первичная опухоль. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. Применение стереотаксической лучевой терапии представляется оптимальным. Рекомендуется использовать трех- или пятидневный режим фракционирования дозы излучения. Пятидневный режим предполагает следующую программу: РОД 7,5 Гр 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр. Трехдневный режим проводится по следующей программе: РОД 8–12 Гр 3 раза в неделю, СОД 24–36 Гр.

При невозможности проведения стереотаксической лучевой терапии целесообразно проведение конформной лучевой терапии со стандартным фракционированием дозы (РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 45–54 Гр). В этом случае целесообразно применение сочетанной химиотерапии капецитабином в дозе 1600 мг/м² в сутки внутрь ежедневно в течение всего периода облучения. Применение гемцитабина в качестве радиосенсибилизатора во время лучевой терапии является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной и, по-видимому, менее эффективной.

Хирургическое лечение. Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию. При опухолях тела или хвоста поджелудочной железы следует выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки. Стандартный объем лимфодиссекции предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорические и подпилорические лимфатические узлы, лимфоузлы по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлы вдоль общего желчного протока, лимфоузлы вокруг пузырного протока, ретропанкреатические лимфоузлы, лимфоузлы по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы по верхнему краю головки поджелудочной железы.

При карциномах тела и хвоста поджелудочной железы рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлы ворот селезенки, лимфоузлы вдоль селезеночной артерии, лимфоузлы по нижнему краю поджелудочной железы.

Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление минимум 10 лимфатических узлов.

Адьювантная терапия. В случае применения предоперационной химиотерапии длительностью 6 месяцев с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адьювантной терапии.

Если длительность предоперационной химиотерапии была меньше 6 месяцев, рекомендовано применение адьювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев.

В случае выполнения хирургического лечения без предварительной предоперационной химиотерапии проведение химиотерапии рекомендуется 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 химиотерапию в течение 3 месяцев, проведение адьювантной химиотерапии в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Режимы адьювантной химиотерапии представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адьювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы.

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объем химиотерапии	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут в 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно 21 день 28-дневного цикла (6 циклов).
Минимальный объем химиотерапии	1) Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут еженедельно, 7 недель, далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла, 6 циклов; 2) капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла, 8 циклов; 3) 5-фторурацил 425 мг/м ² в/в, струйно + лейковорин 20 мг/м ² в/в, струйно, в 1-й–5-й дни 28-дневного цикла, 6 циклов.

Применение предикторов эффективности гемцитабина при планировании адьювантной химиотерапии (например, hENT, RRM1 и др.) не рекомендуется вне клинических исследований.

Применение адьювантной лучевой терапии не рекомендуется вне клинических исследований.

Паллиативная помощь при осложнениях опухолевого процесса. Пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если планируется начало лечения с консервативного этапа. Решение о выполнении желчеотведения при планировании радикального хирургического лечения принимается индивидуально. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдают радикальное хирургическое лечение. Выполнение желчеразгрузочной операции абсолютно показано при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмМ, а также при невозможности выполнения хирургического лечения в ближайшие 2 недели. К билиодигестивным вмешательствам можно отнести: антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические) и открытые операции.

Пациенты с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или тонкой киш-

ки, нуждаются в неотложном разрешении данного осложнения, если планируется начало лечения с консервативного этапа или при невозможности выполнения радикальной операции. Приоритетным методом лечения данного осложнения является эндоскопическая установка саморасширяющегося металлического стента в просвет суженного участка пищеварительного тракта. Альтернативным методом является формирование обходных анастомозов.

При наличии выраженного болевого синдрома рекомендуется выполнение блокады чревного сплетения, если планируется начало лечения с химиотерапии. Данная миниинвазивная процедура выполняется чрескожно или эндоскопически. Эндоскопическая блокада чревного сплетения считается более безопасной. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия – как стереотаксический курс, РОД 5–6 Гр 5 раз в неделю, СОД 25–30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих критических органов и с учетом их толерантности, так и конформная лучевая терапия, РОД 3–4 Гр 5 раз в неделю, СОД 30–28 Гр, соответственно. Пациент должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

Кахексия должна корректироваться дополнительным применением энтерального питания. Все пациенты, страдающие раком поджелудочной железы, должны получать ферменты поджелудочной железы во время приема пищи.

Динамическое наблюдение после окончания лечения. График динамического наблюдения после окончания лечения подразумевает визиты пациента каждые 12–16 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в последующем для выполнения следующего обследования:

- УЗИ брюшной полости (минимальный объем) или КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием (оптимальный объем);
- УЗИ малого таза для женщин;
- рентгенография органов грудной клетки;
- анализ крови на онкомаркеры (СА-199, РЭА) в случае их повышенных уровней на долечевом этапе, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

Лечение метастатического рака поджелудочной железы (любая Т, любая N, M1)

Основным методом лечения данной группы пациентов является химиотерапия. Однако продолжительность жизни определяется не только эффективностью химиотерапии, но и своевременным купированием возможных осложнений опухолевого процесса (см. выше).

Химиотерапия первой линии. Рекомендуемые режимы химиотерапии первой линии при раке поджелудочной железы суммированы в табл. 4. При применении

любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

Таблица 4. Химиотерапия первой линии рака поджелудочной железы.

Показания	Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)
Оптимальный объем химиотерапии	1) FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м ² в/в, 120 мин, иринотекан 180 мг/м ² в/в, 90 мин, лейковорин 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 часов, интервал между циклами – 14 дней); 2) nab-паклитаксел 125 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут, в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла.
Минимальный объем химиотерапии	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут еженедельно, 7 недель, далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла.

Решение, какой режим предпочесть при метастатическом раке поджелудочной железы, зависит, в первую очередь, от состояния пациента. В случае относительно удовлетворительного общего состояния (статус Карновского не менее 70%), нормальных показателях функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или гемцитабин + nab-паклитаксел. В случае неудовлетворения вышеперечисленным критериям рекомендуется монохимиотерапия гемцитабином. Пациентам в тяжелом состоянии проведение химиотерапии не рекомендуется; в этом случае следует проводить только симптоматическую терапию.

Пациенты, получавшие химиотерапию ранее по поводу неметастатического рака поджелудочной железы (индукционную или адьювантную химиотерапию), 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 химиотерапию другими препаратами (табл. 5).

Комбинация гемцитабина и эрлотиниба не рекомендуется для применения при раке поджелудочной железы. Добавление эрлотиниба к гемцитабину, по данным рандомизированного исследования, продемонстрировало минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

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

- возможна первичная профилактика нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором;
- 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).

Около 5% карцином поджелудочной железы содержат мутации генов BRCA1 или BRCA2, значительная часть которых являются герминальными. Для этой когорты пациентов возможно применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины.

Химиотерапия второй линии. Рекомендуемые режимы химиотерапии второй линии при раке поджелудочной железы суммированы в табл. 5.

Таблица 5. Химиотерапия второй линии рака поджелудочной железы.

Показания	Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)
Оптимальный объем химиотерапии	Если в первой линии не использовался гемцитабин: 1) гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут ежедневно, 7 недель, далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла; 2) пав-паклитаксел 125 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут + гемцитабин 1000 мг/м ² в/в, капельно, 30 минут в 1-й, 8-й, 15-й дни 28-дневного цикла. Если в первой линии использовался гемцитабин: 1) FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин, лейковорин 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 часов, интервал между циклами – 14 дней); 2) XELOX (оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 120 мин в день 1, капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла); 3) FOLFIRI.3 (иринотекан 90 мг/м ² в/в 60 мин в день 1, лейковорин 400 мг/м ² в/в 120 мин в день 1, 5-фторурацил 2000 мг/м ² в/в, инфузия в течение 46 часов, иринотекан 90 мг/м ² в/в 60 мин в день 3 после окончания инфузии 5-фторурацила, интервал между циклами – 14 дней); 4) CAPIRI (иринотекан 200 мг/м ² в/в 90 мин в день 1, капецитабин 1600 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла).
Минимальный объем химиотерапии	1) Капецитабин 2000–2500 мг/м ² внутрь в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла; 2) 5-фторурацил 425 мг/м ² в/в, струйно + лейковорин 20 мг/м ² в/в, струйно, в 1-й–5-й дни 28-дневного цикла.

Применение химиотерапии второй линии рекомендовано пациентам в относительно удовлетворительном состоянии. Пациентам в тяжелом состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае кахексии целесообразно назначение мегестрола ацетата в дозе 160–320 мг внутрь 1 раз в сутки.

Данных, поддерживающих применение химиотерапии третьей линии, не существует. Решение о применении химиотерапии третьей линии принимается на индивидуальной основе.

Рисунок 1. Первичное обследование при раке поджелудочной железы.

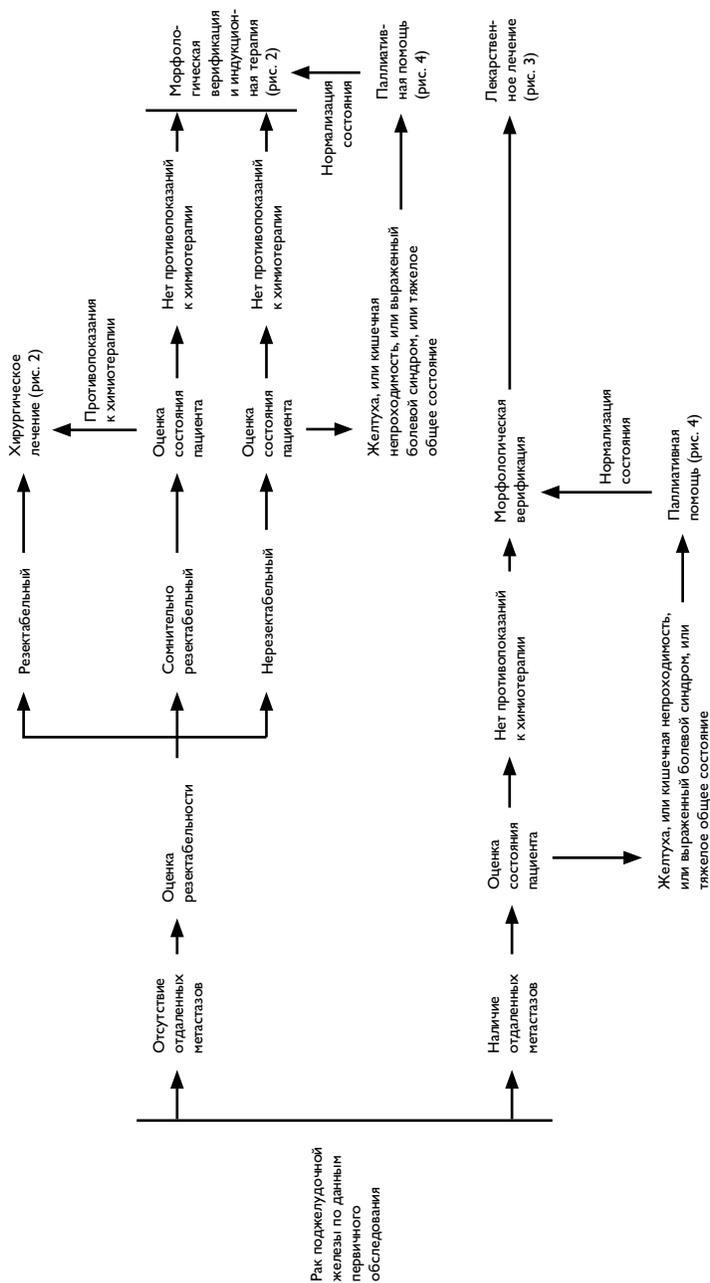


Рисунок 2. Лечение неметастатического рака поджелудочной железы.

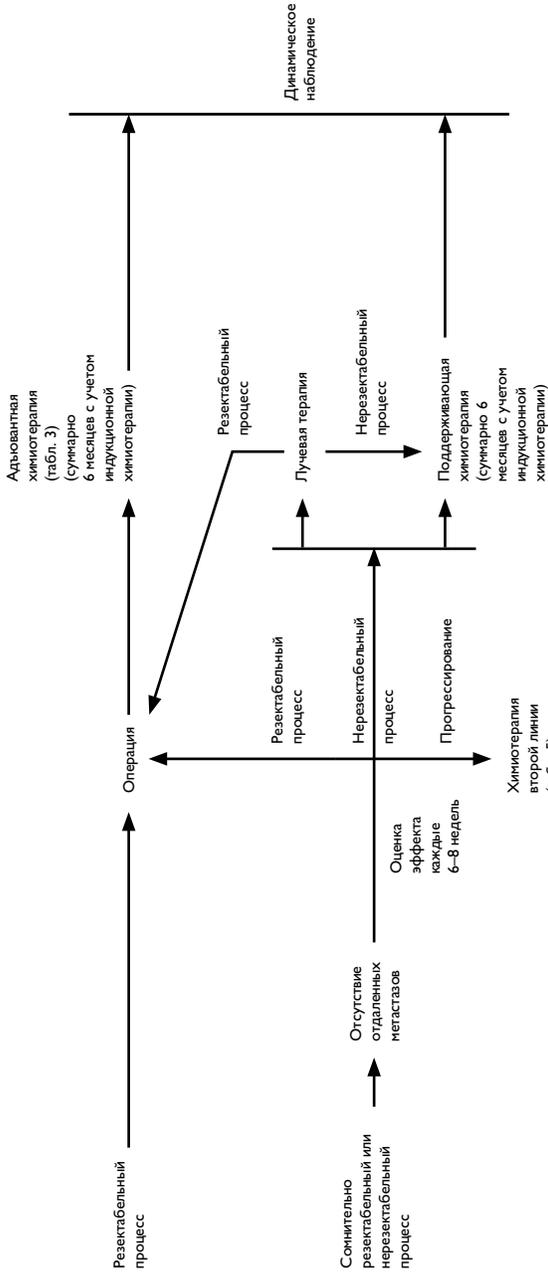


Рисунок 3. Лечение метастатического рака поджелудочной железы.

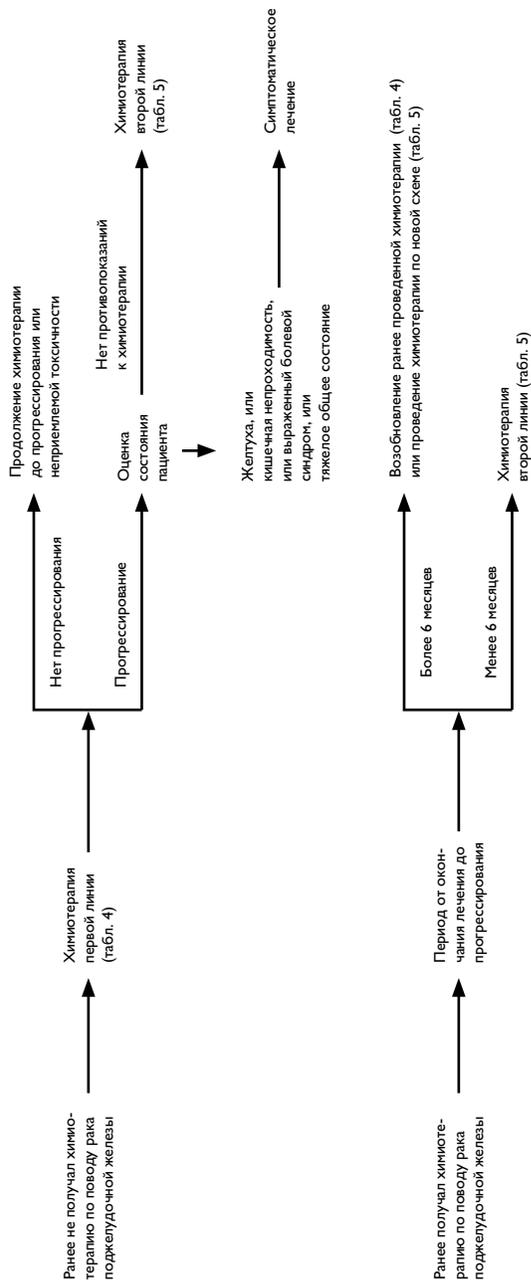


Рисунок 4. Паллиативная помощь при раке поджелудочной железы.

