

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-367-379

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, карцинома, CA19-9, химиотерапия, классификация резектабельности.

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.

I. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование осуществляется на основании TNM классификации рака поджелудочной железы (РПЖ) (7-е издание, 2010 г.) (табл. I).

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.

Цитирование: Покатаев И.А., Алиева С. Б, Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 367–379.

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

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РПЖ устанавливается на основании анамнестических, лабораторных и данных инструментального обследования. Морфологическое исследование – основа диагноза. Материал для него может быть получен во время операции или путем взятия пунктата/биоптата. Хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения, назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования, а также для исключения нейроэндокринных опухолей. В случае риска осложнений, связанных с биопсией при планировании гистологического исследования, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую). В план обследования должны быть включены:

- **осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;**
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек;**
- **УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейно-надключичной области;**
- **УЗИ малого таза для женщин;**
- **R-графия органов грудной клетки;**
- **ЭГДС;**
- **ЭКГ;**
- 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 или 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;
- определение онкомаркеров (CA19-9, РЭА);
- При наличии в семейном анамнезе опухолевых заболеваний (≥ 1 близкая родственница, страдавшая раком яичников в любом возрасте или раком молочной железы в возрасте до 50 лет, или два родственника, страдавших раком поджелудочной железы, яичников, молочной железы или предстательной железы) целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации BRCA1 и 2.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Лечение неметастатического рака поджелудочной железы (любая T, любая N, M0)

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ 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 неметастатического рака поджелудочной железы (критерии M.D. Anderson)

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревный ствол/ печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена/ воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с измененным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

При изначально резектабельном РПЖ рекомендуется выполнение операции без предоперационной ХТ и/или ЛТ. 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. В отдельных случаях при высоком риске нерадикальной операции рекомендуется предоперационная ЛТ (см. раздел 3.1.2.).

При нерезектабельных карциномах рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности (рис. 1).

3.1.1. Предоперационная/индукционная химиотерапия

Единого протокола индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается химиотерапия. Режимы ХТ аналогичны таковым для лечения метастатического рака (табл. 4). При выборе режима ХТ 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 *paв-паклитаксела*.

Длительность индукционной ХТ определяется достижением максимального эффекта. Рекомендуется оценивать эффект по КТ или МРТ каждые 6–8 нед. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение опухоли или стабилизация) следует продолжить ХТ. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних изображений продолжение интенсивной комбинированной ХТ представляется нецелесообразным.

В случае эффекта ХТ и достижения резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. В случае сохранения нерезектабельного процесса после окончания индукционной ХТ рекомендуется либо ЛТ, либо назначение поддерживающей ХТ (например, монокимиотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX, или *гемцитабином*, если до этого пациент получал *гемцитабин-содержащую ХТ*). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет. Длительность поддерживающей ХТ составляет в среднем 6 мес. с учетом периода индукционной ХТ. Применение ЛТ оправдано, если целью является достижение резектабельности. Если ЛТ не привела к достижению резектабельности, рекомендуется провести курс поддерживающей ХТ, чтобы общая длительность ХТ составила около 6 мес.

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

3.1.2. Предоперационная/индукционная лучевая терапия

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли однозначно доказать выигрыш в продолжительности жизни при ее добавлении. Однако небольшие исследования свидетельствуют о том, что добавление ЛТ к консервативному лечению после нескольких месяцев ХТ способно увеличить вероятность достижения резектабельности. Облучению подвергается первичная опухоль. 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.

3.1.3. 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: надпилорических и подпилорических, лимфоузлов по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлов вдоль общего желчного протока, лимфоузлов вокруг пузырного протока, ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлов по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлов по верхнему краю головки поджелудочной железы. При карциномах тела и хвоста поджелудочной железы рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлов ворот селезенки, лимфоузлов вдоль селезеночной артерии, лимфоузлов по нижнему краю поджелудочной железы. Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление не менее 10 лимфатических узлов.

3.1.4. Адьювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адьювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес., рекомендовано применение адьювантной ХТ, так чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес. 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 мес. после операции (оптимально – в течение 6 нед.). Если послеоперационные осложнения не позволяют начать ХТ в течение 3 мес., проведение адьювантной ХТ в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Рекомендуемые режимы адьювантной ХТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адьювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Режим химиотерапии
ГЕМСАР: 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 нед., всего 6 циклов
1. Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м ² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или
2. Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или
3. 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 нед., всего 6 циклов

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

Роль адьювантной ЛТ в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях.

3.1.5. Паллиативная помощь при осложнениях опухолевого процесса

Пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении **билиодигестивных вмешательств**, если лечение планируется начать 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 желчезагрудочные операции значительно и часто необоснованно отдают радикальное хирургическое лечение. Билиодигестивные вмешательства [антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические) и открытые операции] абсолютно показаны при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности хирургического лечения в ближайшие 2 недели.

Пациенты с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или тонкой кишки, 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 ХТ. Данная миниинвазивная процедура выполняется чрескожно или эндоскопически. Эндоскопическая блокада чревного сплетения считается более безопасной. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена ЛТ, как стереотаксический курс в РОД 5–6 Гр, 5 раз в нед., СОД 25–30 Гр в зависимости от объема облучения

окружающих критических органов и с учетом их толерантности, так и конформная ЛТ в РОД 3–4 Гр, 5 раз в нед., СОД 30–28 Гр соответственно. Пациент должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

Кахексия должна корректироваться дополнительным применением энтерального питания. Пациенты, страдающие РПЖ, должны получать ферменты поджелудочной железы во время приема пищи.

3.1.6. Динамическое наблюдение после первичного лечения

Не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после первичного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни. Поэтому допустимо проводить только выяснение жалоб пациента и физикальный осмотр на регулярной основе. Однако быстрое ухудшение состояния при прогрессировании заболевания лимитирует перспективы использования современных режимов химиотерапии. Поэтому оптимальными являются визиты пациента каждые 12–16 нед. в течение первых двух лет, каждые 6 мес. – в последующем для выполнения следующего обследования:

- УЗИ брюшной полости или КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ малого таза для женщин;
- R-графия органов грудной клетки;
- Определение онкомаркеров (СА19-9, РЭА) в случае их повышенных уровней до лечения, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

3.2. Лечение метастатического рака поджелудочной железы (любая Т, любая N, M1) и рецидивов после хирургического лечения

Основным методом лечения данной группы пациентов является ХТ (рис. 1). Однако продолжительность жизни определяется не только эффективностью химиотерапии, но и своевременным купированием возможных осложнений опухолевого процесса (см. раздел 3.1.5).

3.2.1. Химиотерапия I линии

Рекомендуемые режимы ХТ I линии при РПЖ суммированы в табл. 4. При применении любого режима ХТ рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

Таблица 4. Рекомендуемые 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., кальция 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 часов, каждые 2 нед.)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 двухсусточной 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 нед.	<ul style="list-style-type: none"> • 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 нед. в сочетании с производным платины: <ul style="list-style-type: none"> • цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день или • карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1, 8, 15 дни 28-дневного курса	<ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин <3 ВГН; • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

Выбор режима ХТ при метастатическом РПЖ определяется, 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 отягощенной наследственностью (наличие двух или более родственников 1–3 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 (табл. 4), рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином. Пациентам

в тяжелом общем состоянии проведение ХТ не рекомендуется, показана только симптоматическая терапия.

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

Комбинация *гемцитабина* и *эрлотиниба* не рекомендуется для применения при РПЖ. 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 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).

3.2.2. Лучевая терапия

Применение ЛТ возможно в случае локорегионарного рецидива после хирургического лечения, а также продолженного роста первичной нерезектабельной опухоли после ХТ при отсутствии отдаленных метастазов. Последовательность применения ХТ и ЛТ в таких ситуациях не определена. Облучение проводится 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. В случае применения стереотаксической ЛТ рекомендуется использовать 3 фракции до СОД 30–45 Гр или 5 фракций до СОД 25–45 Гр. В объём облучения включается первичная опухоль с вовлеченными лимфатическими узлами или рецидив опухоли.

3.2.3. Химиотерапия II линии

Рекомендуемые режимы ХТ II линии при РПЖ суммированы в табл. 5.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
<p>Nab-паклитаксел 100–125 мг/м² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 750–1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин и наб-паклитаксел; • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений
<p>Гемцитабин 750–1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с производным платины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • цисплатин 60–75 мг/м² в/в в 1-й день или • карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день 	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин и производное платины; • 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 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы
<p>Гемцитабин 750–1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин; • Состояние по шкале ECOG 1–2 балла; • Общий билирубин < 3 ВГН
<p>mFOLFIRINOX (оксалиплатин 60–85 мг/м² в/в 120 мин., иринотекан 165–180 мг/м² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 320–400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил 2000–2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность обеспечения центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
<p>FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.);</p> <p>XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь 1–14 дни каждые 3 нед.);</p> <p>FOLFIRI,3 (иринотекан 90 мг/м² в/в 60 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, иринотекан 90 мг/м² в/в 60 мин. в 3-й день после окончания инфузии 5-фторурацила, интервал между циклами 2 нед.);</p> <p>CAPIRI (иринотекан 200 мг/м² в/в 90 мин. в 1-й день, капецитабин 1600 мг/м²/сут. внутрь в 1–14 дни каждые 3 нед.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Состояние по шкале ECOG 0–1 балл; • Общий билирубин < 1,5 ВГН; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
<p>Капецитабин 2000–2500 мг/м²/сут. внутрь в 1–14 дни каждые 3 нед.;</p> <p>5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно 1–5 дни каждые 4 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Состояние по шкале ECOG 2 балла; • Общий билирубин < 3 ВГН

Химиотерапия II линии может быть рекомендована пациентам в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект химиотерапии позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем 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 ХТ III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

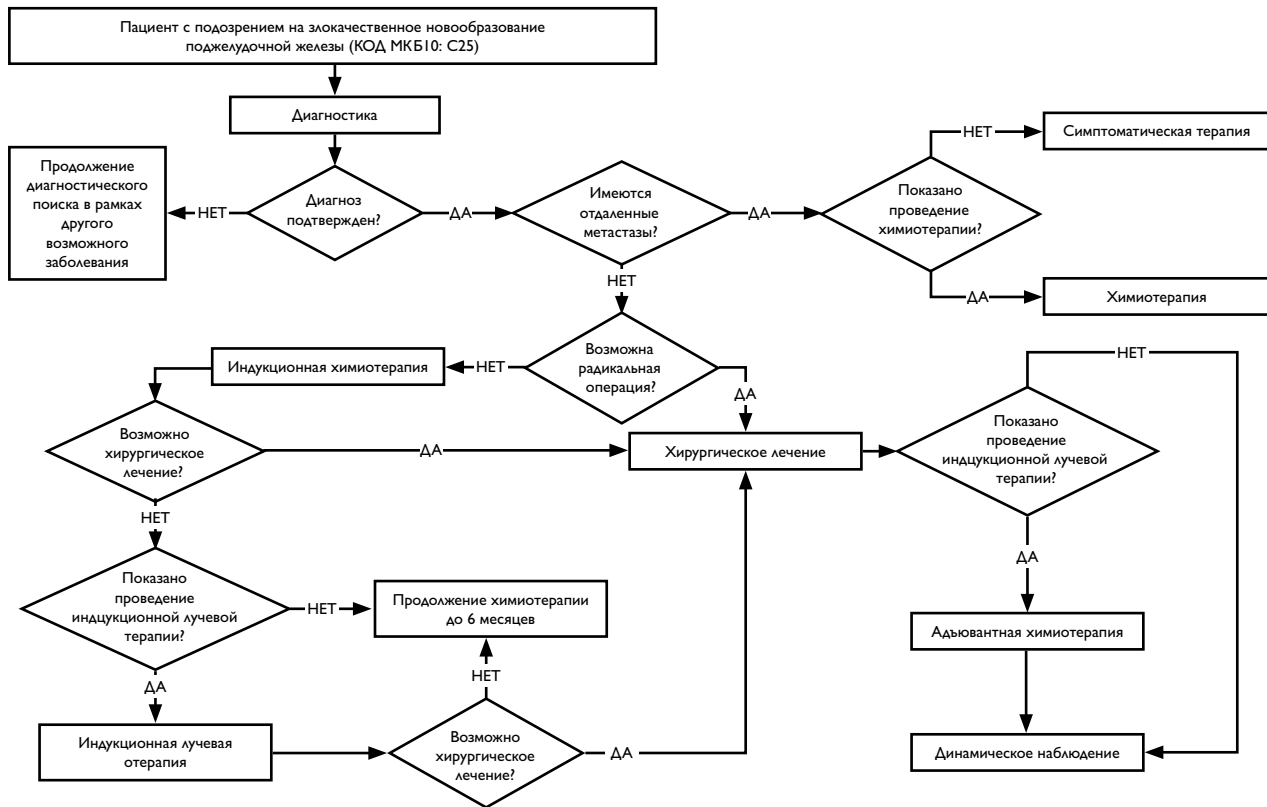


Рисунок 1. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке поджелудочной железы