

ГЛАВА 15 РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C25)

15.1. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (таблица 1)

Таблица 1. Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 5-е издание, 2019 г.)

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Эпителиальные опухоли, доброкачественные	
Ацинарноклеточная цистаденома	8550/0
Серозная цистаденома	8441/0
Предзлокачественные изменения поджелудочной железы	
Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени (PanIN-3)	8148/2
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с легкой или умеренновыраженной дисплазией	8453/0
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжелой дисплазией	8453/2
Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль	8503/2
Муцинозная кистозная опухоль с легкой или умеренновыраженной дисплазией	8470/0
Муцинозная кистозная опухоль с тяжелой дисплазией	8470/2
Злокачественные	
Протоковая аденокарцинома	8500/3
Аденоплоскоклеточный рак	8560/3
Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)	8480/3
Гепатоидный рак	8576/3
Медуллярный рак	8510/3
Перстневидноклеточный рак	8500/3
Недифференцированный рак	8020/3
Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками	8035/3
Ацинарноклеточная карцинома	8550/3
Ацинарноклеточная цистаденокарцинома	8551/3
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой	8453/3
Смешанный ацинарно-протоковый рак	8552/3
Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак	8154/3
Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак	8154/3
Смешанный протоково-нейроэндокринный рак	8154/3

Окончание таблицы 1

Гистологическая форма новообразования	Код ICD-O
Муцинозная кистозная опухоль, ассоциированная с инвазивной высоко-, умеренно-, низкодифференцированной протоковой аденокарциномой	8470/3
Панкреатобластома	8971/3
Серозная цистаденокарцинома	8441/3
Солидно-псевдопапиллярная опухоль	8452/3

15.2. TNM КЛАССИФИКАЦИЯ (8-я редакция, 2017 г.)

15.2.1. Правила классификации.

Классификация применима к ракам экзокринного отдела и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) включительно. Должно быть гистологическое или цитологическое подтверждение заболевания.

Процедурами оценки категории T, N и M являются следующие:

Категории T	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование
Категории N	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование
Категории M	Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование

15.2.2. Анатомические части.

C.25.0	Головка поджелудочной железы ¹
C25.1	Тело поджелудочной железы ²
C25.2	Хвост поджелудочной железы ³
C25.3	Проток поджелудочной железы
C25.4	Панкреатический островок (островок Лангерганса) (эндокринная часть поджелудочной железы)

Внимание:

¹ К опухолям головки поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, расположенной справа от левого края верхней мезентериальной вены. Крючковидный отросток является частью головки.

² К опухолям тела поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем верхней мезентериальной вены и левым краем аорты.

³ К опухолям хвоста поджелудочной железы относятся опухоли, возникающие в зоне, ограниченной левым краем аорты и воротами селезенки.

15.2.3. Регионарные лимфатические узлы.

Регионарными узлами являются перипанкреатические узлы, которые можно подразделить на следующие:

Область головки поджелудочной железы	Для опухолей в области головки поджелудочной железы — лимфатические узлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, пилорические, нижнепилорические, подпилорические, проксимальные брыжеечные, чревные, задние и передние панкреатодуоденальные, и вдоль верхней брыжеечной вены и правой боковой стенки верхней брыжеечной артерии
Область тела и хвоста	Регионарные лимфатические узлы располагаются вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии и ворот селезенки, а также забрюшинные лимфатические узлы и по боковой поверхности аорты

15.2.4. Клиническая классификация TNM.

15.2.4.1. T — первичная опухоль:

TX — первичная опухоль недоступна оценке;
 T0 — нет признаков первичной опухоли;
 Tis — рак *in situ*;
 T1 — опухоль 2 см или меньше в наибольшем измерении;
 T1a — опухоль 0,5 см или менее в наибольшем измерении;
 T1b — опухоль больше 0,5 см и менее 1 см в наибольшем измерении;
 T1c — опухоль больше 1 см, но не более 2 см в наибольшем измерении;
 T2 — опухоль больше 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении;
 T3 — опухоль больше 4 см в наибольшем измерении;
 T4 — опухоль вовлекает в себя чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию.

Внимание: Tis включает также классификацию «PanIN-III».

15.2.4.2. N — регионарные лимфатические узлы:

NX — регионарное метастазирование недоступно оценке;
 N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
 N1 — имеется поражение 1 или 3 регионарных лимфатических узлов метастазами;
 N2 — метастазы в 4 или более регионарных лимфатических узлах.

15.2.4.3. M — отдаленные метастазы:

M0 — отсутствие отдаленного метастазирования;
 M1 — наличие отдаленного метастазирования.

15.2.5 Патологическая классификация pTNM.

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N.

pM1 — отдаленный метастаз, подтвержденный микроскопически.

Внимание: * pM0 и pMX являются недействующими категориями.

pN0 — гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 12 или более лимфатических узлов.

Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, случай классифицируется как pN0.

15.2.6. Гистопатологическая дифференцировка G.

Gx — степень дифференцировки не может быть оценена;

G1 — высокая степень дифференцировки;

G2 — умеренная степень дифференцировки;

G3 — низкая степень дифференцировки;

G4 — недифференцированный рак.

15.2.7. Группирование по стадиям (таблица 2).

Таблица 2. Группировка по стадиям рака поджелудочной железы

Стадия	T	N	M
Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия IA	T1	N0	M0
Стадия IB	T2	N0	M0
Стадия IIA	T3	N0	M0
Стадия IIB	T1–3	N1	M0
Стадия III	T1–3	N2	M0
	T4	Любая N	M0
Стадия IV	Любая T	Любая N	M1

15.3. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (таблица 3)

Таблица 3. Прогностические факторы риска рака поджелудочной железы

Прогностические факторы	Связанные с опухолью	Связанные с пациентом	Связанные с внешним воздействием
Обязательный	Отдаленные метастазы	ECOG статус	Послеоперационная резекция Остаточная болезнь или состояние ложе удаленной опухоли, края отсечения (R0, R1, R2)
Дополнительный	Метастазы в лимфоузлах; Повышение СА 19–9	Послеоперационная летальность	Адъювантная терапия
Ожидаемый	Экспрессия hENT1	Прогностическая шкала Глазго (С-реактивный белок и альбумин) Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR)	

15.4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

15.4.1. Обязательный объем обследования.

Физикальное обследование. Лабораторные диагностические исследования.

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевины, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты — К, Na, Ca, Cl)), коагулограмма, функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая доплерография сосудов и т. д.), а также консультация узких специалистов (по показаниям с учетом сопутствующей патологии).

Определение уровня опухолевого маркера СА 19-9 — при условии нормального уровня билирубина и отсутствия признаков холангита. Опухолевый маркер СА19-9 не является специфичным и имеет ограниченную диагностическую ценность (зависит от размера опухоли, состояния генотипа Levis (5-10 %), повышен при билиарной гипертензии любой этиологии), однако его исходное определение может быть полезным для оценки эффективности адъювантной терапии и возможного выявления рецидива заболевания при динамическом наблюдении.

Исследование уровня хромогранина А в крови в случаях проведения дифференциальной диагностики между аденокарциномой и нейроэндокринной опухолью.

15.4.2 Инструментальные методы исследования.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (первичного обследования);

мультиспиральная компьютерная томография с ангиоконтрастированием (МСКТА) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (динамическое трехфазное исследование) без перорального контрастирования рентгеноконтрастными йодсодержащими веществами;

магнитно-резонансная томография брюшной полости ($\pm$ малого таза) с внутривенным контрастированием (МРТА), включая диффузионно-взвешенные изображения, в клинических ситуациях при проведении дифференциальной диагностики воспалительных и злокачественных поражений поджелудочной железы, размерах опухоли < 1 см, изоинтенсивных вариантах опухоли и сомнительной трактовке очаговых поражений печени по данным КТА;

магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) — позволяет судить о природе стриктуры внутри — и внепеченочных желчных протоков, что позволяет исключить выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ);

спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (рентгенография органов грудной клетки);

гастродуоденоскопия.

По показанию выполняются:

позитронно-эмиссионная томография/КТ (ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ) не рекомендуется для диагностики, но она достаточно информативна для визуализации небольших метастатических отсеков и может быть применена при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования;

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга;

эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ);

выполнение ЭУЗИ с биопсией или без, показано в случаях неубедительных данных КТА, в обнаружении повреждений в поджелудочной железе малых размеров, которые не могут быть установлены другими методами визуализации, лучше, чем КТ, для выявления аномальных лимфатических узлов вокруг поджелудочной железы и чревного ствола, для получения материала опухоли с целью морфологической верификации (предпочтительнее чрескожной биопсии — имеет минимальный риск имплантационного метастазирования), как дополнительная опция к КТА данным с целью уточнения локо-регионарного стадирования;

эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) только при наличии механической желтухи, требующей выполнения стентирования общего желчного протока. ЭРХПГ и стентирование желчных путей следует проводить только при отсутствии условий для выполнения радикального оперативного вмешательства (паллиативная процедура);

ультразвуковое доплеровское исследование чревного ствола и его ветвей, воротной вены, мезентериальных сосудов;

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон (при подозрении на метастатическое поражение);

рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки;

чрескожная чреспеченочная холангиография (далее — ЧЧХГ);

колоноскопия;

лапароскопическое исследование показано для исключения диссеминации опухоли по брюшине, обоснована у пациентов, которые соответствуют любому из следующих критериев:

- уровень СА 19–9 > 150 Ед/мл;
- асцит с минимальным количеством выпота;
- опухоль в теле и хвосте поджелудочной железы;
- погранично-резектабельная опухоль;
- опухоль размером > 3 см;
- лимфаденопатия в области гепатодуоденальной связки.

Пациентам с погранично-резектабельными размерами опухоли, которым планируется проведение неоадьювантной химиотерапии, с целью уменьшения объема новообразования перед предстоящей плановой хирургической операцией лапароскопия не является обязательной процедурой. Лапароскопия не проводится, если планируются паллиативные хирургические вмешательства.

Морфологическое подтверждение диагноза.

Показано у пациентов с метастатическим и местнораспространенным нерезектабельным раком ПЖ, в случаях проведения неоадьювантного лечения, при проведении дифференциальной диагностики в сомнительных случаях, когда данные визуализирующих обследований неоднозначны или недостаточны для окончательного вывода (аутоиммунный панкреатит, лимфома, хронический панкреатит, туберкулез, метастазы).

Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ЭдоУЗИ имеет более высокий профиль безопасности и меньший риск обсеменения брюшины злокачественными клетками по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией под контролем КТ, УЗИ. Отрицательный результат биопсии при положительных данных лучевого исследования — повод для повторных процедур, пока не будет получен диагностически значимый материал.

Морфологическое подтверждение диагноза не требуется в случаях резектабельного рака ПЖ, установленного на основании инструментальных методов визуализации.

Остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Генетическое консультирование — по показаниям, при наличии семейного анамнеза и определение герминальных и/или соматических мутаций (мутации в гене BRCA1, BRCA2, PALB2 в крови или опухолевой ткани) в отношении наличия семейного онкоанамнеза для выявления наследственной предрасположенности к опухолевым заболеваниям и уточнения тактики лекарственного лечения.

15.4.3 Патологоанатомическое исследование удаленного опухолевого препарата поджелудочной железы (в том числе с применением иммуногистохимических методов) для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения.

Изучение следующих параметров:

- 1) максимальный размер опухоли;
- 2) гистопатологическая дифференцировка (ВОЗ, 5-е издание, 2019 г.);
- 3) степень дифференцировки опухоли;
- 4) локальная инвазия опухоли;
- 5) наличие лимфоваскулярной, экстра- и интрапанкреатической периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
- 6) указание общего числа исследованных и пораженных лимфоузлов;
- 7) края резекции:
 - хирургические трансекционные края:
 - поджелудочная железа;
 - общий печеночный проток;
 - периферические края резекции:
 - края резекции в зоне прилегания верхней брыжеечной вены;
 - края резекции в зоне прилегания верхней брыжеечной артерии (связка крючковидного отростка);
 - задний край;

— передняя поверхность ПЖ.

8) TNM классификация (8-я редакция, 2017 г.);

9) края отсечения — критерий R:

R0 — минимальный клиренс от опухоли > 1 мм;

R1 — расстояние от опухоли до края резекции ≤ 1 мм.

15.5. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной тактики (таблица 4).

Таблица 4. Алгоритм предоперационного обследования, стадирования опухолевого процесса и определение лечебной тактики

Клиническое подозрение на опухоль или признаки расширения панкреатического и/или желчного протока				
↓				
УЗИ, КТА, СА 19-9				
↓				
опухоль (-)		опухоль (+)		
МРТ/МРХПГ; ЭРХПГ ЭндоУЗИ	M1	Нерезектабельная опухоль M0	Резектабельная опухоль, погранично-резектабельная опухоль M0	
↓	↓	↓	↓	↓
окончательный диагноз, лечение	морфологическая верификация диагноза		ликвидация желтухи, мор- фологическая верификация диагноза в случаях проведения неоадьюватного лечения	
	↓	↓	↓	↓
	паллиативные хирургические вмешательства и/или химиоте- рапия	паллиативные хирургические вмешательства и/или индукционная химиотерапия ± ЛТ или ХЛТ с оценкой резектабельности симптоматическая терапия	хирургическое лечение ± предоперационная ХТ или ХЛТ	
			↓	↓
			R0	R1-2
			↓	↓
			ХТ ХЛТ	ХТ или ХЛТ

15.6. ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

15.6.1. Общие принципы лечения.

Лечение рака поджелудочной железы (далее — ПЖ) может быть хирургическим, химиотерапевтическим, химиолучевым, комбинированным, комплексным или симптоматическим.

В выборе метода лечения рака ПЖ исходят из данных предоперационной инструментальной оценки наиболее вероятной морфологической сущности опухо-

ли, ее резектабельности, учитывают возраст пациента, соматический статус, коморбидный профиль (ECOG статус ≥ 2), биологические аспекты (длительность симптомов заболевания, уровень СА 19–9), наличие таких осложнений заболевания, как механическая желтуха, нарушение эвакуации из желудка или кишечная непроходимость.

На основании мультидисциплинарного консилиума проведение специального противоопухолевого лечения без гистологической и цитологической верификации.

В зависимости от возможности выполнения радикального хирургического вмешательства рак ПЖ делится на:

- резектабельный;
- погранично-резектабельный;
- местнораспространенный (первично нерезектабельный);
- метастатический.

Оценка резектабельности неметастатического рака ПЖ (таблица 5).

Таблица 5. Оценка резектабельности неметастатического рака ПЖ

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично-резектабельный	Местнораспространенный (первично нерезектабельный)
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периаартериальная 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. При опухолях тела/хвоста: инфильтрация чревного ствола $> 180^\circ$ или $\leq 180^\circ$ с вовлечением аорты
Верхняя брыжеечная вена / воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным 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

Резектабельный РПЖ.

Показанием к хирургическому лечению РПЖ является установление диагноза резектабельного опухолевого процесса при отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству.

Все современные методы хирургического лечения рака ПЖ можно подразделить на радикальные и паллиативные. Важнейшим фактором является локализация опухоли, предрасполагающая различный объем операции.

Радикальное хирургическое лечение больных раком ПЖ основано на применении следующих хирургических операций:

Гастропанкреатодуоденальная (проксимальная, панкреато-дуоденальная) резекция (далее — ГПДР).

Панкреатэктомия (тотальная панкреатикодуоденэктомия).

Дистальная (левосторонняя, корпорокаудальная или субтотальная) резекция поджелудочной железы.

Стандартная ГПДР (Padrazzoli S. et al., 1999) включает пересечение ПЖ в области перешейка приблизительно в 1 см от опухоли, холецистэктомию и пересечение общего желчного протока выше впадения пузырного, пересечение желудка на границе дистальных его двух третей или двенадцатиперстной кишки ниже привратника на 1,5–2 см. Дистальной границей резекции является первая петля тощей кишки, что позволяет подвести ее к культе поджелудочной железы без натяжения. В удаляемый комплекс включают следующие группы лимфатических узлов:

- лимфатические узлы правой стороны гепатодуоденальной связки — верхние и нижние лимфоузлы общего желчного протока и вокруг пузырного протока (N12b1, 12b2, 12c);
- задние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N13a, 13b);
- лимфатические узлы правой стороны верхней брыжеечной артерии от ее устья у аорты до уровня нижней панкреатодуоденальной артерии (N14a, 14b);
- передние панкреатодуоденальные лимфатические узлы (N17a, 17b); дополнительно иссекаются лимфоузлы переднее-верхней области общей печеночной артерии (N8a).

При выполнении стандартной лимфодиссекции должно быть удалено и исследовано не менее 15 лимфатических узлов.

Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (далее — ППДР). В настоящее время четких показаний к выполнению ППДР нет. Данный вид оперативного вмешательства не стоит выполнять при наличии у больного сопутствующей язвенной болезни желудка, при распространении опухоли на желудок и на луковицу двенадцатиперстной кишки, при невозможности выполнить адекватный объем лимфодиссекции инфрапилорических лимфатических узлов.

Дистальная резекция поджелудочной железы выполняется при локализации опухоли в ее хвосте и/или теле. Такая локализация встречается у 15–25 % больных раком ПЖ. В соответствии с закономерностями локорегионарного распростране-

ния рака тела и хвоста ПЖ при нем осуществляется дистальная резекция ПЖ с удалением селезенки. Даже при поражении только хвоста ПЖ резекция должна включать и тело, и хвост. В соответствии с консенсусом, достигнутый группой широко известных европейских специалистов в области хирургии рака ПЖ (Pedrazzoli S. et al., 1999), стандартная дистальная резекция поджелудочной железы — это резекция дистальных отделов железы, дополненная спленэктомией, при которой поджелудочная железа пересекается справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, пересечением нижней брыжеечной вены и селезеночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Эта операция дополняется удалением лимфатических узлов в соответствии с анатомической классификацией следующих групп:

- вокруг чревного ствола (N9);
- в воротах селезенки (N10);
- вдоль селезеночной артерии (N11);
- по нижнему краю тела и хвоста железы (N18).

Тотальная дуоденопанкреатэктомия (далее — ТДПЭ).

При опухолях тела/хвоста ПЖ с опухолевой инфильтрацией чревного ствола $\leq 180^\circ$ или $> 180^\circ$ без вовлечения аорты, гастродуоденальной артерии, возможно выполнить операцию Appleby, которая должна с участием специалистов, имеющих опыт подобных вмешательств, на фоне стабилизации или частичного клинического ответа на предоперационную терапию.

Показания для выполнения ТДПЭ:

- диффузное поражение ПЖ раком (6 %);
- мультицентрический рост опухоли (12 %);
- распространение рака головки ПЖ на ее тело (или выявление опухолевых клеток по границе резекции при срочном интраоперационном морфологическом исследовании после завершения ПДР);
- патологические изменения культи ПЖ и главного панкреатического протока, не позволяющие сформировать панкреатикодигестивный анастомоз или выполнить его окклюзию.

Выполнение ТДПЭ включает соответствующие этапы ГПДР и дистальной резекции ПЖ. В типичных случаях весь комплекс выделяется единым блоком. Как и ГПДР, экстирпация ПЖ не обязательно должна сопровождаться резекцией желудка; возможно использование методики операции с сохранением желудка и привратника. В процессе мобилизации ПЖ ключевое значение имеют выделение, изолированная перевязка и пересечение селезеночной артерии вблизи ее устья и селезеночной вен вблизи ее слияния с верхней брыжеечной веной.

Выполнение R0 резекций венозных сосудов и их реконструкция является оптимальной опцией в хирургическом лечении рака ПЖ с аналогичными непосредственными и отдаленными результатами стандартного лечения. Однако резекция артериальных сосудов ассоциирована с увеличением показателей послеоперационных осложнений и летальности и может быть выполнена у тщательно отобранной категории пациентов.

Реконструктивный этап менее сложен, чем при ГПДР включает создание лишь двух анастомозов — билиодигестивного и желудочно-кишечного, методика формирования которых соответствует применяемой при ГПДР.

При технической возможности и достаточном опыте врача-хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим и роботическим доступом, однако клиническая и онкологическая эффективность пока еще не доказана.

Механическая желтуха при цифрах общего билирубина в крови пациента 200 мкмоль/л и ниже не является абсолютным противопоказанием к радикальной операции.

Всем пациентам (pT1–4N0–2M0), которым выполнено хирургическое лечение (R0/R1), при отсутствии противопоказаний (ECOG 0–1; надлежащий нутритивный статус), рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии в течение 6 месяцев, начало которой не должно превышать срок 3 месяца (оптимально 4–8 недель).

Перед началом химиотерапии целесообразно выполнить обследование (оценка грудной и брюшной полостей, а также СА 19–9), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания.

При положительных краях резекции (R1) режимы химиотерапии остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна, проведение лучевой терапии не показано.

В целях повышения радикальности хирургического вмешательства возможно применение комбинированных и комплексных методов лечения:

- периперационной химиолучевой терапии;
- неоадъювантной химиолучевой терапии.

Погранично-резектабельный рак ПЖ.

У пациентов с погранично-резектабельным раком ПЖ рекомендуется выполнение хирургического вмешательства, в случаях, когда оно не выполнено, возможно проведение периперационной, предоперационной химиотерапии или химиолучевого лечения с последующей оценкой результатов. Режимы химиотерапии аналогичны тем, которые применяются для лечения метастатического рака ПЖ.

При выборе режима химиотерапии следует учитывать общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний. Наибольшая вероятность достижения резектабельности опухолевого процесса при применении режимов химиотерапии FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина.

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний рекомендуется адъювантная химиотерапия для достижения ремиссии.

Длительность проведения неоадъювантного и адъювантного этапов химиотерапии не должна превышать в сумме 6 месяцев. При проведении неоадъювантной химиотерапии в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства проводится динамическое наблюдение без адъювантной терапии.

В целях повышения радикальности хирургического вмешательства возможно применение комбинированных и комплексных методов лечения:

- периперационной химиолучевой терапией;

- неоадьювантная химиолучевая терапия.

Местно-распространенный (первично нерезектабельный) РПЖ.

У пациентов с нерезектабельным раком ПЖ (T4N0-2M0) рекомендуется проведение индукционной химиотерапии с последующей повторной оценкой резектабельности. Режимы химиотерапии аналогичны для лечения метастатического рака поджелудочной железы.

Предпочтительным режимом химиотерапии является схема FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина. Длительность индукционной химиотерапии определяется достижением резектабельности опухоли, которая контролируется КТА или МРТА исследованием каждые 6–8 недель. При отсутствии прогрессирования опухолевого процесса при первой оценке эффекта (по критериям RECIST 1.1) — продолжение химиотерапии. В случаях положительного эффекта химиотерапии по достижению резектабельности опухолевого процесса рекомендуется выполнение хирургического лечения. В ситуациях, при которых регистрируется отсутствие лечебного эффекта на фоне стабилизации первичной опухоли в течение 4-месячной индукционной химиотерапии рекомендуется продолжение ранее начатого режима химиотерапии (при его хорошей переносимости), либо проведение поддерживающей химиотерапии (фторурацил, капецитабин, если до этого пациент получал FOLFIRINOX), либо продолжение химиотерапии прежнем режиме.

Рекомендуемая суммарная продолжительность химиотерапии с учетом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 месяцев. Применение химиотерапии более 6 месяцев (например, до прогрессирования опухоли) также является оправданной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных вопросу оптимальной длительности химиотерапии в этой группе пациентов.

Решение о продолжении химиотерапии до прогрессирования должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости лечения.

Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена. Назначение лучевой терапии индивидуально. Возможно, добавление лучевой терапии к консервативному лечению после нескольких месяцев химиотерапии способно увеличить вероятность достижения резектабельности.

Метастатический рак ПЖ.

Рекомендуется применение системной химиотерапии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни. При применении любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

В случае удовлетворительного общего состояния ECOG 0–1, нормальных показателей функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний, рекомендуется применение режима FOLFIRINOX.

Пациентам семейный анамнез которых отягощен наличием двух или более родственников 1–3 степени родства, страдавших раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы, с мутацией в гене BRCA1 или BRCA2, рекомендуется применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины.

Ослабленным пациентам рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином. Пациентам в тяжелом состоянии проведение химиотерапии не рекомендуется; в этом случае следует проводить только симптоматическую терапию.

При прогрессировании опухолевого процесса после выполненного хирургического вмешательства (M-) или первой линии химиотерапии (M+) у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) рекомендуется проведение химиотерапии второй линии с целью контроля симптомов заболевания и увеличения продолжительности жизни; в состоянии средней тяжести (ECOG 2) — индивидуальный подход.

При прогрессировании заболевания после 6 месячного периода последнего курса химиотерапии, целесообразно проведение аналогичной химиотерапии.

15.6.2. Паллиативные операции при раке ПЖ.

Низкая резектабельность при раке ПЖ делает практически неизбежным применение ряда паллиативных вмешательств, имеющих симптоматический смысл и облегчающий самочувствие и состояние больных. Из всего многообразия клинического проявления рака ПЖ паллиативные хирургические вмешательства, как правило, выполняются только при трех наиболее тяжелых осложнениях заболевания: механической желтухе, дуоденальной непроходимости, нестерпимых (некупируемых) болях.

Билиарная декомпрессия при механической желтухе. Показания:

- как первый этап лечения пациентов резектабельным раком ПЖ, осложненным механической желтухой;
- при нерезектабельном раке ПЖ, но при отсутствии внутрипеченочных метастазов, разобщающих сегментарные желчные протоки в обеих долях печени.

При выборе метода желчеотведения необходимо учитывать следующее:

- уровень опухолевой обструкции билиарного дерева;
- распространенность опухолевого поражения и состояние пациента, т. е. планируется ли после билиарной декомпрессии удаление опухоли;
- прогнозируемое время жизни пациента после желчеотведения, если радикальная операция не планируется;
- угроза осложнений и качество технологического исполнения того или иного метода желчеотведения.

Интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков.

Применяемые в настоящее время билиодигестивные анастомозы:

холецистоеюноанастомоз;

холецистогастроанастомоз;
 холецистодуоденоанастомоз;
 холедоходуоденоанастомоз;
 холедохоэнтероанастомоз;
 гепатикоэнтероанастомоз.

Следует применить такие виды билиодигестивных анастомозов, которые могли бы быть использованы в ходе реконструкции при выполнении радикальной операции на втором этапе.

Анастомозы с желчным пузырем наиболее просты и безопасны. Однако формирование его может быть выполнено только при достаточно высоком (более 1 см от края опухолевой инвазии) уровне впадения пузырного протока в общий желчный.

Анастомозы с общим желчным протоком являются более сложным и рискованным видом желчной декомпрессии при нерезектабельном раке ПЖ.

Гепатикоеюноанастомоз имеет наиболее широкие показания. При этом в соустье с тощей кишкой может участвовать как общий печеночный проток, так и печеночные протоки более мелкого калибра. Анастомоз лучше формировать с мобилизованной по Ру петлей тощей кишки, т. к. практически исключает рецидив желтухи и холангит в позднем периоде. Указанный анастомоз предпочтителен среди больных неоперабельным билиопанкреатодуоденальным раком, осложненным механической желтухой, с прогнозируемым временем жизни больного более 6 месяцев.

Выполнение холецистогастро- и холецистодуоденоанастомоза допустимы лишь в единичных случаях в качестве вынужденного вмешательства: например, при обширном метастазировании опухоли в лимфатические узлы корня брыжейки тонкой кишки, а также при крайне тяжелом состоянии больных, когда нужно максимально сократить продолжительность операции.

Наружное дренирование выполняется в виде:

- холецистостомии (может осуществляться как лапароскопическая холецистостомия (ЛХС), так и чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ, КТ);
- гепатикостомии;
- эндоскопическое билиарное дренирование и стентирование;
- чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков.

Миниинвазивные методики желчеотделения:

- антеградный доступ (чрескожные чреспеченочные вмешательства);
- ретроградный доступ (эндоскопические вмешательства) доступом. Рекомендуется выполнение миниинвазивного желчеотведения, в случаях неэффективности либо невозможности проведения — открытые билиодигестивные вмешательства.

Эти типы оперативных вмешательств крайне неблагоприятны у тяжелых пациентов, так как заведомо обрекает их на существование наружного желчного сви-

ща. Однако иногда эта операция является единственно возможным способом сохранения жизни больным.

Для устранения непроходимости двенадцатиперстной кишки используют в основном гастроэнтероанастомоз. Более оправдано применение переднего передиободочного гастроэнтероанастомоза длинной петле с межкишечным соустьем, что продиктовано опасностью инвазивного роста опухоли или ее метастазирования в брыжейку поперечной ободочной кишки и возможным вовлечением в неопластический процесс созданного соустья.

Перед планированием радикального хирургического вмешательства возможно выполнение билиарного дренирования пациентам с признаками холангита, механической желтухи, которым показано проведение неоадьювантного лечения. Эндоскопическое ретроградная установка покрытого металлического стента является более предпочтительной опцией, чем чрескожное чреспеченочное желчеотведение.

15.6.3. Химиотерапия.

Кальция фолинат 20 мг/м² в вену в течение 10 мин, затем 5-фторурацил 425 мг/м² в вену в течение 10 мин. Препараты вводят в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дни. 6 курсов. Интервал между курсами 4 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия в вену в течение 30 мин) 1-й, 8-й, 15-й дни 6 курсов. Интервал между курсами 4 недели.

Гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия 30 мин) раз в неделю в течение 7 недель. После 2-недельного перерыва 3 еженедельных введения, 2- недельный перерыв, 3 еженедельных введения и т. д.

GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м² (инфузия в вену в течение 30 мин) 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 800 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 21 дня. Интервал между курсами 1 неделя.

Капецитабин 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней. Интервал между курсами 1 неделя.

FOLFIRINOX: оксалиплатин 85 мг/м² в вену в течение 2 часов, затем кальция фолинат 400 мг/м² в вену в течение 2 часов, через 30 мин иринотекан 180 мг/м² в вену в течение 90 мин через Y-коннектор, затем 5-фторурацил 400 мг/м² в вену струйно, затем инфузия 2400 мг/м² в течение 46 часов. Повторные курсы через 2 недели.

GEMCIS: (гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 1-й, 8-й дни + цисплатин 50–75 мг/м² в/в капельно 1 день 21-дневного курса).

15.6.4. Адьювантная химиотерапия.

У пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы I–III стадий (T1–3N0–1M0) после хирургического удаления опухоли при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение адьювантной химиотерапии для достижения ремиссии в течение 6 месяцев. Лечение должно быть начато в течение 3 месяцев после операции (оптимально в течение 6 недель). Проведение адьювантной химиотерапии в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое

наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Наиболее предпочтительным режимом адъювантной химиотерапии является режим mFOLFORINOX, при противопоказаниях к его применению — комбинация GEMCAP, а при невозможности ее применения — монотерапия гемцитабином или аналогами фторпиримидина.

15.6.5. Неоадъювантная химиолучевая терапия.

Наличие морфологической верификации.

Клинический объем облучения (CTV) включает 2 см проксимальнее и дистальнее опухоли, зоны регионарного лимфогенного метастазирования. Планируемый объем облучения (PTV) составляет CTV + 1 см во всех направлениях. Критическими органами являются печень, почки, кишечник и спинной мозг.

Дозиметрическое планирование проводится на системе по методикам 3D, с предписанием дозы на изоцентр согласно рекомендациям ICRU 50. Облучение проводится на линейных ускорителях электронов тормозным фотонным излучением по методике 3D ЛТ.

Химиолучевая терапия включает проведение ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр) на фоне приема перорально ЛС фторпиримидинового ряда (фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² (10–25 мг/кг), капецитабина — по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь), прием которого начинается за 24 часа до первого сеанса облучения и продолжается ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа.

Хирургический этап лечения выполняется в первые 5 суток после окончания химиолучевой терапии.

15.6.6. Периоперационная химиолучевая терапия.

Неоадъювантный этап: химиолучевая терапия включает проведение ЛТ в РОД 4 Гр, СОД 32 Гр (эквивалент СОД 46 Гр) на фоне приема перорально ЛС фторпиримидинового ряда (фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² (10–25 мг/кг), капецитабина — по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь), прием которого начинается за 24 часа до первого сеанса облучения и продолжается ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа.

Хирургический этап лечения выполняется в первые 5 суток после окончания химиолучевой терапии.

Клинический объем облучения (CTV) включает 2 см проксимальнее и дистальнее от ложа удаленной опухоли (маркировка танталовыми клипсами во время операции), оставшуюся часть поджелудочной железы, зона регионарного лимфогенного метастазирования. Планируемый объем облучения (PTV) составляет CTV + 1 см во всех направлениях. Критическими органами являются печень, почки, кишечник и спинной мозг.

Адъювантный этап: химиолучевая терапия включает проведение ЛТ в РОД 2 Гр, СОД 40 Гр на фоне приема перорально ЛС фторпиримидинового ряда (фторафура в суточной дозе 800–1000 мг/м² (10–25 мг/кг), капецитабина — по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь), прием которого начинается за 24 часа

до первого сеанса облучения. Химиолучевая терапия продолжается ежедневно дважды в день без перерывов в течение всего этапа.

После окончания ЛТ, пероральный прием ЛС фторпиримидинового ряда (фторафур в суточной дозе 800–1000 мг/м² (10–25 мг/кг), капецитабин — по 1000 мг/м² 2 раза в день внутрь) продолжается непрерывно до 6 месяцев, от начала послеоперационного лечения.

15.6.7. Адъювантная химиолучевая терапия.

Химиотерапия: 5-фторурацил вводят в/в струйно в дозе 500 мг/м² в 1–3 дни первой и последней (обычно 1-й и 5-й) недель лучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–46 Гр на послеоперационное ложе опухоли, проекцию регионарных лимфатических узлов; хирургические анастомозы. Дополнительно 5–9 Гр на ложе опухоли и хирургические анастомозы по клиническим показаниям. Ложе опухоли и края резекции определяются по данным предоперационной компьютерной томографии, по локализации скрепочного шва, маркировке границ клипсами во время операции. В случаях выполнения хирургического вмешательства адъювантная химиолучевая терапия проводится через 6–8 недель после операции.

15.6.8. Химиолучевая терапия по радикальной программе.

Химиотерапия: 5-фторурацил вводят в/в струйно в дозе 500 мг/м² в 1–3 дни первой и последней (обычно 1-й и 5-й) недель лучевой терапии.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 1,8–2 Гр, СОД 45–50,4 Гр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. СОД может быть увеличена до 54–59,4 Гр с учетом толерантности нормальных тканей и критических органов.

15.6.9. Паллиативная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия проводится РОД 2,4–5 Гр, СОД 25–36 Гр на первичный очаг. Паллиативная лучевая терапия проводится пожилым пациентам, при наличии болевого синдрома и невозможности проведения лучевой терапии по радикальной программе в связи с сопутствующей патологией.

Предлучевая подготовка.

При симуляции и лечении положение пациента «лежа на спине», руки подняты вверх, пероральное контрастирование (барий не используется).

При раке головки поджелудочной железы дистанционная лучевая терапия проводится на область поджелудочно-двенадцатиперстных, надподжелудочных и чревных лимфоузлов, ворот печени, петли двенадцатиперстной кишки, на область первичной опухоли с отступом в пределах 1–3 см.

При раке тела и хвоста поджелудочной железы дистанционная лучевая терапия проводится на область поджелудочно-двенадцатиперстных, воротных, латеральных надподжелудочных лимфоузлов, лимфоузлов ворот селезенки и на область первичной опухоли с отступом в пределах 1–3 см.

Облучение ворот печени и ложа селезенки не требуется.

Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:

Структура. Радикальная лучевая терапия. Адъювантная лучевая терапия.

Почки (правая и левая). Не более 30 % от общего объема должно получить менее 18 Гр. Если функционирует только одна почка, то не более 10 % объема должно получить менее 18 Гр. Если две функционирующие почки входят в зону облучения, то не более 50 % правой и не более 65 % левой почки должно получить менее 18 Гр. Для IMRT плана средняя доза на обе почки должна быть менее 18 Гр.

Желудок, двенадцатиперстная кишка, кишечник. Максимальная доза не должна превышать 55 Гр и не более 30 % от общего объема органа может быть между 45–55 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе. Максимальная доза не должна превышать 55 Гр и не более 10 % от всего объема органа может быть между 50–53,99 Гр. Менее 15 % от всего объема органа должно быть между 45–49,99 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

Печень. Средняя доза не должна превышать 30 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе. Средняя доза не должна превышать 25 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

Спинальный мозг. Максимальная доза не должна превышать 45 Гр при проведении лучевой терапии по радикальной программе. Максимальная доза не должна превышать 45 Гр при проведении лучевой терапии в адъювантном режиме.

15.7. ЛЕЧЕНИЕ ПО СТАДИЯМ

Стадии IA–B. Хирургическое лечение. Адъювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме 5-фторурацил + лековарин; гемцитабин; GEMCAP). Неоадъювантная химиолучевая терапия. Периоперационная химиолучевая терапия. Химиолучевая терапия при R1 резекции.

Стадии IIA–B, III. Хирургическое лечение при резектабельных опухолях. Адъювантная химиотерапия (6 курсов химиотерапии по схеме 5-фторурацил + лековарин; гемцитабин; GEMCAP). Неоадъювантная химиолучевая терапия. Периоперационная химиолучевая терапия. Химиолучевая терапия при нерезектабельных, а также в случаях при R1–2 резекции. Паллиативные хирургические вмешательства.

Стадия IV. Химиотерапия. Паллиативные хирургические вмешательства. Симптоматическая терапия.

Рецидив рака ПЖ. Химиотерапия. Паллиативные хирургические вмешательства. Химиолучевая терапия.

15.7. НАБЛЮДЕНИЕ, СРОКИ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Режим наблюдения:

1-й год — 1 раз в 3 месяца;

2-й год — 1 раз в 6 месяцев;

в последующем, пожизненно — 1 раз в год.

Объем наблюдения:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

опухольный маркер СА 19–9;

инструментальное исследование (ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенологическое исследование легких);

по показаниям: колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.