

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-18>

Цитирование: Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и соавт. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):464–479.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (см. стр. 7). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ).

Коллектив авторов: Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К., Подлужный Д.В., Покатаев И.А., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Черных М.В.

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование осуществляется на основании TNM классификации рака поджелудочной железы (РПЖ) (8-е издание, 2017 г., табл. 1).

Первичная опухоль (T):

- TX — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- Tis — карцинома *in situ* (данная категория включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПаниН — 3), внутрисекреторную папиллярную муцинозную опухоль с тяжелой дисплазией, внутрисекреторную тубулопапиллярную опухоль с тяжелой дисплазией, муцинозную кистозную опухоль с тяжелой дисплазией);
- T1 — опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении (дополнительно введены группы T1a, T1b, T1c — для уточнения прогноза образований с размером инвазивного компонента до 0,5 см, 0,5–1 см и 1–2 см соответственно);
- T2 — опухоль размером 2–4 см в наибольшем измерении;
- T3 — опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении;
- T4 — опухоль вовлекает чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печечную артерию, вне зависимости от размера.

Регионарные лимфатические узлы (N)

- NX — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов;
- N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов;

- N1 — наличие метастазов в 1–3 регионарных лимфоузлах;
- N2 — наличие метастазов в 4 или более регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 12 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печеночной артерии, воротной вены, задней и передней панкреатодуоденальных аркад, вдоль верхней брыжеечной вены и правой латеральной стенки верхней брыжеечной артерии. К регионарным лимфоузлам для опухоли тела и хвоста поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии, ворот селезенки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы.

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	T1–3	N1	M0
III	T1–3	N2	M0
	T4	любая N	M0
IV	любая T	любая N	M1

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РПЖ устанавливается на основании анамнестических, лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Морфологическое исследование необходимо только в тех случаях, когда пациенту планируется проведение лекарственной терапии (предоперационной или паллиативной) или облучения. Оптимальным вариантом получения материала для верификации процесса является эндосонография и тонкоигольная аспирационная биопсия. Толстоигольная биопсия под контролем эндосонографии позволяет получить дополнительный материал для ИГХ или молекулярно-генетического исследования, однако является более сложным и дорогостоящим методом. Биопсия должна быть выполнена также в ходе экспло-

ративной лапаротомии или лапароскопии у тех пациентов, которым планировалась радикальная операция без предшествующей верификации, однако интраоперационно процесс был признан нерезектабельным.

У пациентов с резектабельными опухолями (15–20% от общего числа больных) отрицательный результат биопсии не должен приводить к задержке или отмене хирургического лечения в том случае, если тактика лечения обсуждается на междисциплинарном консилиуме и клинический диагноз РПЖ не вызывает сомнения.

В план обследования должны быть включены:

- осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек;
- определение СА19-9 в сыворотке крови (необходимо помнить, что уровень СА19-9 может быть повышен на фоне желтухи, холангита или иного воспалительного процесса в панкреатобилиарной области, в связи с чем определение базового уровня СА19-9 должно проводиться после билиарной декомпрессии, нормализации уровня билирубина и купирования воспалительных явлений);
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза; исследование брюшной полости должно проводиться строго с в/в болюсным контрастированием по разработанному для оценки поджелудочной железы протоколу: без перорального контрастирования йодсодержащими препаратами, толщина среза < 3 мм (предпочтительно < 1 мм), с обязательной оценкой «панкреатической» (40–50 сек после начала введения контраста) и портальной (65–70 сек) фаз контрастирования, с использованием высокой концентрации (> 300 мг йода на литр) и скорости его введения 3–5 мл/сек.;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейно-надключичной области является допустимым при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- рентгенография органов грудной клетки является альтернативой при нецелесообразности КТ (например, у пациентов с диссеминацией опухоли) или невозможности КТ;
- ЭГДС;
- ЭКГ.

При наличии показаний дополнительно рекомендованы следующие методы обследования:

- ЭндоУЗИ преимущественно для верификации опухоли, в т. ч. биопсии подозрительных аортокаваальных лимфоузлов, наличие метастазов в которых является противопоказанием для радикальной операции, а также для дополнительной оценки резектабельности.

- МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием для определения степени распространенности, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения у пациентов с аллергией на йод-содержащие контрастные препараты, а также при сомнительных результатах КТ в отношении первичной опухоли либо очагов в печени.
- ПЭТ-КТ у пациентов имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (уровень СА19-9 более 500 Ед/мл, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, выраженный болевой синдром, значительная потеря массы тела (более 20 кг. за 3 мес.), большой размер первичной опухоли (более 5 см.)). Однако ПЭТ-КТ не является заменой КТ по вышеописанному протоколу в отношении оценки первичной распространенности при решении вопроса о возможности выполнения радикальной операции или при планировании ЛТ.
- Диагностическая лапароскопия используется преимущественно у пациентов имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (см. выше), в т. ч. в смывах с брюшины, либо для биопсии в тех ситуациях, когда менее инвазивные способы получения материала оказались неинформативны или недоступны.
- Определение хромогранина А в сыворотке крови (при клиническом подозрении на наличие у пациента нейроэндокринной опухоли).

С учетом немалой частоты выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и PALB2 (более 5% случаев) и их существенного влияния на выбор схемы ХТ, определение данных мутаций целесообразно проводить у всех пациентов при неоперабельном РПЖ. Учитывая крайне низкую чувствительность существующих тест-систем на основе ПЦР, следует отдать предпочтение секвенированию. При невозможности секвенирования лаборатория должна использовать тест-систему на основе ПЦР, зарегистрированную для выявления мутаций при раке поджелудочной железы, что связано с наибольшей вероятностью выявления мутации в гене BRCA2.

При наличии гистологического материала целесообразно выполнение секвенирования в ткани опухоли с дополнительным определением статуса MSI, а также мутаций в гене KRAS с указанием локализации мутации в гене. При отсутствии мутаций в KRAS, опционально дополнительное молекулярное и иммуногистохимическое тестирование на альтерации BRAF, мутации EGFR, транслокацию ALK, NTRK, ROS1, слияние гена (fusion) NRG1, гиперэкспрессию/амплификацию HER2/neu.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ основано на оценке резектабельности первичной опухоли и должно приниматься мультидисциплинарной командой, вклю-

чающей химиотерапевта, радиолога, рентгенолога и хирурга, обладающего достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билио-панкреатодуоденальной области. В табл. 2 приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности по данным КТ, выполненном до начала лечения.

Таблица 2. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии NCCN)

Статус резектабельности	Артерия	Вена
Резектабельный	Нет контакта с артерией [чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА) или общая печеночная артерия (ОПА)]	Отсутствие контакта опухоли с верхней брыжеечной (ВБВ) или воротной веной (ВВ) или контакт $\leq 180^\circ$ без нарушения контура вены.
Погранично резектабельный	<u>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</u> <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли с ОПА без распространения на ЧС или бифуркацию ОПА, обеспечивающие безопасную и полную резекцию и реконструкцию;• контакт солидной опухоли с ВБА $\leq 180^\circ$;• контакт солидной опухоли с атипично расположенными сосудами (например, добавочная правая печеночная артерия, варианты отхождения правой или общей печеночной артерии); при этом наличие и степень контакта с опухолью следует отметить, если он присутствует, так как это может повлиять на план операции. <u>Тело/хвост поджелудочной железы:</u> <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли с ЧС $\leq 180^\circ$	Контакт солидной опухоли с ВБВ или ВВ $> 180^\circ$, контакт $\leq 180^\circ$ с неровностью контура вены или тромбозом вены, но с подходящими сосудами проксимальнее и дистальнее места вовлечения, позволяющими выполнить безопасную и полную резекцию и реконструкцию вены. <ul style="list-style-type: none">• Контакт солидной опухоли с нижней полой веной (НПВ)
Местнораспространенный	<u>Головка поджелудочной железы/крючковидный отросток:</u> <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС <u>Тело/хвост поджелудочной железы:</u> <ul style="list-style-type: none">• контакт солидной опухоли $> 180^\circ$ с ВБА или ЧС;• контакт солидной опухоли с ЧС и вовлечение аорты	Отсутствие перспектив реконструкции ВБВ/ВВ из-за вовлечения опухоли или окклюзии (из-за опухоли или тромба)

При резектабельном РПЖ рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения. При погранично резектабельном раке необходимо проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. Начало лечения с химиотерапии также целесообразно при клинических ситуациях, подходящих под рентгенологические критерии резектабельного процесса, но имеющих признаки высокого риска метастатического заболевания (см. раздел «Диагностика»).

Режимы предоперационной ХТ представлены в табл. 4. Начало лечения с ХТ сопряжено с необходимостью биопсии опухоли для морфологической верификации диагноза и выполнения желчезагруженных процедур.

При нерезектабельном раке рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности (рис. 1).

3.1.1. Предоперационная/индукционная химиотерапия

Единого протокола предоперационной/индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается ХТ. Режимы ХТ аналогичны таковым для лечения метастатического рака (табл. 4). Предпочтительными режимами (при отсутствии противопоказаний) являются (m)FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и паклитаксела (табл. 4). При наличии у пациентов мутаций в генах BRCA или PALB2, оптимальным является применение комбинации (m)FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производными платины. При выборе режима ХТ следует учитывать следующие данные: общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьезных сопутствующих заболеваний.

Длительность индукционной ХТ при погранично резектабельном и нерезектабельном процессе составляет 12–18 недель. В случае сохранения нерезектабельного процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16–18 нед. индукционной ХТ рекомендуется продолжение ранее начатого режима ХТ (при его хорошей переносимости) либо проведение поддерживающей ХТ (например, монотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет.

Рекомендуемая суммарная продолжительность ХТ с учетом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 мес. Применение ХТ более 6 мес. (например, до прогрессирования опухоли) также является возможной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных изучению 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 или самостоятельная лучевая терапия

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ окончательно не определена.

3.1.3. Хирургическое лечение

После проведения курсов предоперационного лечения решение о хирургическом лечении должно приниматься мультидисциплинарной группой. Хирургическое лечение целесообразно только при отсутствии отдаленных метастазов. При изолированном местном прогрессировании опухоли решение об операции принимается индивидуально

в условиях специализированного центра. Пациентам с погранично резектабельными карциномами, которым проводилось неоадъювантное лечение, операция целесообразна только при отсутствии инструментальных признаков прогрессирования, а также стабильном уровне СА19-9, измеренным в отсутствии желтухи и холангита.

При погранично резектабельных опухолях головки поджелудочной железы сохранение инфильтрации вокруг артериальных сосудов не является абсолютным противопоказанием к лапаротомии. Рентгенологические методы визуализации, будучи относительно точными для определения резектабельности до начала лечения, становятся ненадежными после неоадъювантной терапии, и это должно быть принято во внимание при принятии решения о возможности и необходимости хирургической ревизии.

Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять (гастро) панкреатодуоденальную резекцию. При опухолях тела или хвоста поджелудочной железы следует выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки. При поражении карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию.

При функционально неоперабельном раке поджелудочной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного противоопухолевого лекарственного лечения (таблица 4) либо симптоматической терапии.

3.1.4. Адъювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной ХТ была меньше 6 мес., рекомендовано применение адъювантной ХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес.

В этом случае рекомендуется проводить адъювантный этап ХТ с использованием тех же цитотоксических препаратов, которые были использованы перед операцией. Однако, с учетом более высокого риска непереносимой токсичности после операции по сравнению с предоперационным этапом, следует адаптировать дозы препаратов из предоперационного режима в соответствии с состоянием пациента после операции.

В случае выполнения хирургического лечения без предоперационной ХТ проведение адъювантной ХТ рекомендовано всем пациентам вне зависимости от стадии и радикальности операции.

Лечение должно быть начато в течение 3 мес. после операции (оптимально начинать ХТ в промежутке между 4 и 8 неделями после операции). Если состояние пациента после операции не позволяет начать ХТ в течение 3 мес., более позднее начало адъювантной терапии все же целесообразно, хотя и менее эффективно. Перед началом ХТ целесообразно

выполнить полноценное обследование (см. раздел «Диагностика»), чтобы убедиться в отсутствии прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объем химиотерапии	mFOLFIRINOX ^{1,3} : оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 мин., иринотекан 150 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов
Минимальный объем химиотерапии ^{2,3}	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1, 8 и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов или Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м ² в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или Капецитабин 2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или 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

¹ mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам с ECOG 0–1, без серьезных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний при уровне общего билирубина < 1,5 ВГН.

² У пациентов, которым невозможно проведение адъювантной ХТ mFOLFIRINOX, предпочтительным режимом является GEMCAP.

³ При положительных краях резекции (R1) режимы ХТ остаются теми же, однако польза режима GEMCAP при R1-статусе сомнительна.

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 ХТ, но и своевременным купированием возможных осложнений опухолевого процесса.

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
mFOLFIRINOX (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 двухсуточной 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, 8, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м ² и 750–600 мг/м ² для nab-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1-й, 15-й дни каждые 4 нед.) (МКЗ I-D)	<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
NALIRIFOX (иринотекан пегилированный липосомальный 50 мг/м ² в/в в течение 90 мин, далее оксалиплатин 60 мг/м ² в/в в течение 120 мин, далее лейковорин 400 мг/м ² в/в в течение 30 мин, затем 5-ФУ 2400 мг/м ² в течение 46 часов, каждые 2 нед.) (МКЗ I-D)	<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 двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы • 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 AUC4–5 в/в в 1-й день или • оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день 	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2 • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла • Общий билирубин < 1,5 ВГН • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний
Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> • Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН • Противопоказания к вышеперечисленным режимам

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Капецитабин 2000 мг/м ² внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса	<ul style="list-style-type: none">• Состояние по шкале ECOG 2 балла• Общий билирубин < 3 ВГН• Противопоказания к вышеперечисленным режимам, включая монотерапию гемцитабином
Олапариб 300 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно (МКЗ II-A)	<ul style="list-style-type: none">• Состояние по шкале ECOG 0–2 балла• Общий билирубин < 1,5 ВГН• Наличие герминальной мутации BRCA или PALB2• Отсутствие прогрессирования после не менее 16 недель терапии с включением производных платины

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, NALIRIFOX или гемцитабин + пab-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 пab-паклитаксела, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать.

Пациенты, получавшие ранее ХТ по поводу неметастатического РПЖ (индукционную или адъювантную), могут получать лечение теми же препаратами, 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).

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 150 мг/м²);
- редукция дозы оксалиплатина (до 65 мг/м²).

Наиболее часто используемая модификация FOLFIRINOX, так называемый режим mFOLFIRINOX, представлен в таблице 3.

В случае отсутствия прогрессирования после окончания 16 нед. ХТ (m)FOLFIRINOX рекомендуется либо продолжение (m)FOLFIRINOX (при его хорошей переносимости) либо переход на поддерживающую химиотерапию фторпиримидинами или режимом FOLFIRI.

Лечение гемцитабином в монорежиме или в комбинации с паб-паклитакселом рекомендуется до прогрессирования заболевания либо до неприемлемой токсичности, несмотря на редукции доз препаратов.

Пациентам с мутацией в генах BRCA1, BRCA2 или PALB2 рекомендуется применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины (цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином).

У пациентов с метастатическим РПЖ и патогенными герминальными мутациями в генах BRCA или PALB2 в случае отсутствия прогрессирования после проведения не менее 16 недель платиносодержащей химиотерапии I линии рекомендуется рассмотреть либо продолжение ХТ (в том числе в виде поддерживающей ХТ фторпиримидинами или режимом FOLFIRI), либо переход на поддерживающую терапию олапарибом до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Допустим более поздний переход на поддерживающую терапию олапарибом, в том числе при сохранении эффекта или стабилизации на фоне поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами или FOLFIRI.

Во всех случаях, не соответствующих критериям выбора многокомпонентных режимов ХТ (табл. 4), рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином или фторпиримидинами. Пациентам в тяжелом общем состоянии проведение ХТ не рекомендуется, показана только симптоматическая терапия.

3.2.2. Лучевая терапия

Применение ЛТ возможно в случае локорегионарного рецидива после хирургического лечения и адъювантной ХТ, а также продолженного роста первичной нерезектабельной опухоли после ХТ при отсутствии отдаленных метастазов.

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
Наб-паклитаксел 100–125 мг/м ² в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед. (у ослабленных пациентов или при наличии серьезных сопутствующих заболеваний допустима редукция доз препаратов до 100–75 мг/м ² и 750–600 мг/м ² для наб-паклитаксела и гемцитабина соответственно и/или использование режима в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. или в 1-й, 15-й дни каждые 4 нед.) (МКЗ III-C)	<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 сопутствующих заболеваний Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/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 AUC4–5 в/в в 1-й день или• оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день	<ul style="list-style-type: none">• Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или PALB2• 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
Гемцитабин 750–1000 мг/м ² в/в в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none">• Ранее не использовался гемцитабин• Состояние по шкале ECOG 1–2 балла• Общий билирубин < 3 ВГН
mFOLFIRINOX (оксалиплатин 60–85 мг/м ² в/в 120 мин., иринотекан 120–180 мг/м ² в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин., 5-фторурацил 2000–2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.)	<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
Nal-IRI/5-FU/LV (иринотекан пегилированный липосомальный 70 мг/м ² в/в 90 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 30 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.) (МКЗ I-D)	<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
mFOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м ² в/в 120 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, интервал между циклами 2 нед.);	
XELOX (оксалиплатин 130 мг/м ² в/в 120 мин. в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м ² /сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.);	
FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин. в 1-й день, 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, интервал между циклами 2 нед.)	

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
<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-й дни каждые 3 нед.)</p> <p>OFF (оксалиплатин 85 мг/м² в/в 120 мин. в 8-й и 22-й дни, кальция фолинат 200 мг/м² в/в 120 мин. в 1, 8, 15, 22-й дни, 5-фторурацил 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 24 часов в 1, 8, 15, 22-й дни, интервал между циклами 6 нед.</p>	
<p>Капецитабин 2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед.; 5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно в 1–5-й дни каждые 4 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 2 балла • Общий билирубин < 3 ВГН
<p>Пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 нед. или 400 мг в/в каждые 6 недель;</p> <p>Ниволумаб¹ 240 мг или 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели;</p> <p>Ниволумаб¹ 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 3 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в 30 минут 1 раз в 3 недели (4 введения, в дальнейшем продолжается монотерапия ниволумабом в дозе 240 мг или 3 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели или 480 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели);</p> <p>Ниволумаб¹ 3 мг/кг в/в 30 минут каждые 2 недели и ипилимумаб 1 мг/кг в/в 30 минут 1 раз в 6 недель до прогрессирования или непереносимой токсичности (МКЗ III-C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MSI-H или dMMR • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
<p>Афатиниб¹ 40 мг внутрь ежедневно (МКЗ III-C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие мутации KRAS • NRG1 fusion • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
<p>Ларотректиниб¹ 100 мг 2 раза в день внутрь ежедневно;</p> <p>Энтректиниб¹ 600 мг 1 раз в день внутрь ежедневно (МКЗ III-A)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие мутации KRAS • Транслокация гена NTRK • Ранее использовался гемцитабин • Состояние по шкале ECOG 0–2 балла

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
Трастузумаб ¹ 6 мг/кг в/в (нагрузочная доза 8 мг/кг) каждые 21 день и пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в (первая доза 60 мин) 1 раз в 3 нед. каждые 21 день (МКЗ III-C); Трастузумаб дерукстекап ¹ 5,4 мг/кг в/в каждые 3 недели (МКЗ III-C)	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие мутации KRAS Гиперэкспрессия или амплификация HER2/neu Ранее использовался гемцитабин Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Дабрафениб ¹ 150 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно + траметиниб 2 мг 1 раз в день внутрь ежедневно; Вемурафениб ¹ 960 мг внутрь 2 раза в день ежедневно + кобиметиниб 60 мг в день 3 недели приема 1 неделя перерыв. (МКЗ III-C)	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие мутации KRAS Мутация BRAF V600 Ранее использовался гемцитабин Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Кризотиниб ¹ по 250 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно; Церитиниб ¹ 450 мг в сутки внутрь ежедневно; Лорлатиниб ¹ 100 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно.	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие мутации KRAS Транслокация ALK или ROS1 Ранее использовался гемцитабин Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Алектиниб ¹ 600 мг 2 раза в сутки внутрь ежедневно.	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие мутации KRAS Транслокация ALK Ранее использовался гемцитабин Состояние по шкале ECOG 0–2 балла
Гефитиниб ¹ по 250 мг внутрь ежедневно Эрлотиниб ¹ по 150 мг внутрь ежедневно Афатиниб ¹ 40 мг внутрь ежедневно Осимертиниб ¹ 80 мг внутрь ежедневно	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие мутации KRAS Мутация EGFR Ранее использовался гемцитабин Состояние по шкале ECOG 0–2 балла

¹ Данный режим отсутствует в рекомендациях Минздрава.

ХТ 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 ХТ позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжелом общем состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае кахексии возможно назначение мегестрола ацетата в дозе 320–480 мг внутрь 1 раз в сутки. Данных, поддерживающих применение ХТ III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

В случае выявления редких молекулярных нарушений, например, мутации BRAF, EGFR, транслокации ALK, NTRK, ROS1, возможно применение персонализированной терапии во второй и более линии лечения, направленной на ингибирование данных сигнальных путей. Применение анти-HER/neu моноклональных антител возможно при гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu при отсутствии мутаций в гене KRAS.

4. ПРОФИЛАКТИКА

Специфической профилактики рака поджелудочной железы в настоящее время не разработано.

5. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Оптимальными являются визиты пациента каждые 12 недель в течение первых двух лет после завершения курса терапии, 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;
- рентгенография органов грудной клетки;
- определение РЭА, СА19-9 в случае их повышенных уровней до лечения, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

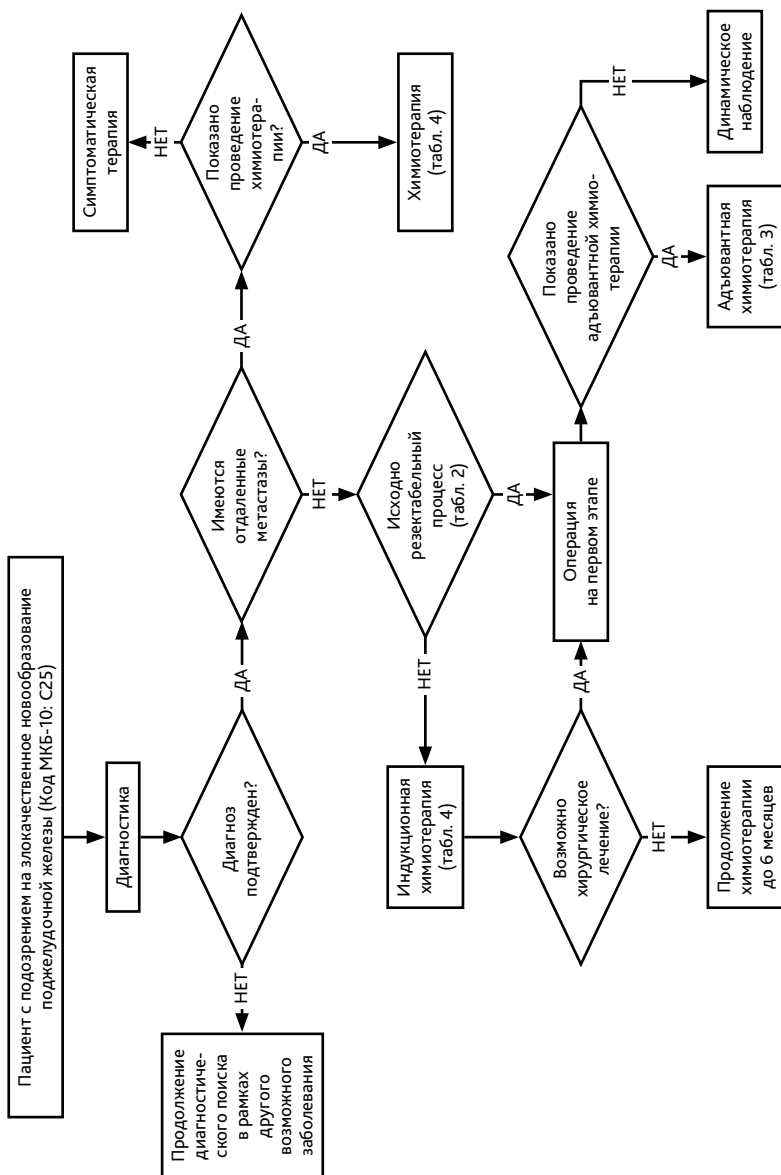


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики и лечения опухолей поджелудочной железы