



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке поджелудочной железы

S. Cascinu<sup>1</sup>, M. Falconi<sup>2</sup>, V. Valentini<sup>3</sup> & S. Jelic<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Universita Politecnica delle Marche, Ancona;

<sup>2</sup>Department of Surgery and Gastroenterology, University of Verona, Verona;

<sup>3</sup>Department of Radiotherapy, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy;

<sup>4</sup>Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

## Заболеваемость

- В странах Европейского Союза рак поджелудочной железы (РПЖ) по заболеваемости занимает 10 место, а на его долю приходится приблизительно 2,6% от всех злокачественных новообразований. Средние показатели заболеваемости и смертности при раке поджелудочной железы среди мужчин и женщин составляют 7.3-8.7/100 тыс. и 4.5-5.7/100 тыс. населения в год соответственно. Заболеваемость прогрессивно увеличивается с возрастом до 55 случаев на 100 тыс. населения в год в возрастной группе старше 65 лет. Считается наиболее фатальным заболеванием, от которого погибают ~95% всех заболевших РПЖ.

## Диагноз

- В 90% случаев диагностируется эпителиальная протоковая аденокарцинома. Оставшиеся 10% случаев представлены ацинарным раком (с гиперпродукцией липазы и некрозом жировой ткани) и панкреатобластомой (у детей). Более 90% всех случаев имеют мутацию онкогена K-ras, чем обусловлен отрицательный эффект на терапию ингибиторами рецепторов эндотелиального фактора роста (EGFR). Раннее диагностирование РПЖ случается крайне редко. Не существует скрининговых программ, которые в настоящее время могли бы быть рекомендованы.
- В 10% случаев появление диабета может быть ранним симптомом заболевания.
- Панкреатит также может являться первым симптомом неоплазии, особенно у пожилых людей, ранее не злоупотреблявших алкоголем. Другой важный симптом — это потеря веса.
- КТ исследование является наиболее предпочтительной диагностической процедурой, в отдельных случаях можно использовать МРТ, лапароскопическое исследование или эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию (особенно в случае желтухи и отсутствия субстрата при КТ). Роль ПЭТ исследования уточняется.
- Опухолевый маркер СА19.9 не является специфичным и имеет ограниченную диагностическую ценность, хотя его исходное определение может быть полезным для оценки эффективности терапии и при наблюдении.
- У кандидатов для хирургического лечения биопсия опухоли не является обязательной процедурой. При метастатическом процессе морфологический диагноз определяется на основании данных открытой биопсии или пункционной биопсии.

## Стадирование и факторы риска

- Риск развития РПЖ повышается в 18 раз, если в семье есть случаи заболевания РПЖ у родственников первой линии.
- РПЖ ассоциирован с несколькими генетическими синдромами, включающими синдром наследственного панкреатита, наследственный неполипозный рак

толстой кишки, наследственный BRCA2-зависимый рак молочной железы и яичников и синдром Peutz – Jeghers.

- Стадирование осуществляется в соответствии с классификацией TNM:

<b>Стадия 0</b>	Tis N0M0	Опухоль ограничена верхними слоями клеток панкреатического протока без признаков инвазии
<b>Стадия IA</b>	T1N0M0	Опухоль ограничена ПЖ и менее 2 см. Нет распространения на прилежащие ткани, л/у и отдаленных метастазов
<b>Стадия IB</b>	T2N0M0	Опухоль ограничена ПЖ и более 2 см. Нет распространения на прилежащие ткани, л/у и отдаленных метастазов
<b>Стадия IIA</b>	T3N0M0	Опухоль распространяется за пределы ПЖ, но не врастает в крупные сосуды, нет метастазов в л/у и отдаленных метастазов.
<b>Стадия IIB</b>	T1-3N1M0	Поражение регионарных л/у без распространения на сосуды и отдаленных метастазов
<b>Стадия III</b>	T4N0-1M0	Отмечается распространение/врастание опухоли в прилежащие крупные сосуды, нет отдаленных метастазов
<b>Стадия IVB</b>	Tany NanyM1	Наличие отдаленных метастазов

- При этом, классификация TNM недостаточно хорошо отражает резектабельность опухоли. Это подтверждается большими различиями в выживаемости внутри каждой стадии.
- Оценка резектабельности опухоли часто требует хирургического вмешательства с преимущественным использованием лапароскопии для исключения клинически неопределяемых внутрибрюшных метастазов, метастазов в лимфатические узлы, в печень.
- Опухоль считается резектабельной в случае отсутствия внепанкреатических проявлений заболевания и отсутствия вовлечения в процесс магистральных сосудов.
- Операбельные больные составляют менее 20% всех больных раком поджелудочной железы.

## Стадия I

- Радикальная хирургическая резекция является единственным потенциальным методом излечения. Методом выбора может являться панкреатикодуоденэктомия при опухолях головки ПЖ. Общепринятым хирургическим подходом может также считаться дистальная панкреатэктомия с выполнением спленэктомии при опухолях тела и хвоста ПЖ. Послеоперационное проведение 6 курсов химиотерапии 5-ФУ или гемцитабином может быть предложено больным, опираясь на позитивные результаты 2 рандомизированных исследований. В индивидуальных случаях при R1 резекции возможно проведение химиолучевой терапии с включением 5-ФУ, опираясь на результаты недавнего мета-анализа рандомизированных исследований по изучению адьювантного подхода.

## Стадия IIA

- В большинстве случаев при II стадии РПЖ опухоли являются технически нерезектабельными, хотя в отдельных случаях для этих больных может быть рассмотрена панкреатэктомия.

- При неоперабельных случаях с обструктивной желтухой целесообразно выполнение стентирования желчных протоков или наложение анастомозов.
- По-возможности, пациенты должны получать лечение в рамках клинических исследований по изучению адьювантной терапии при раке поджелудочной железы.
- Интраоперационная лучевая терапия, как было показано в объединенном анализе Европейских центров, обуславливает улучшение локального контроля заболевания и общей выживаемости, особенно у пациентов с низкой тенденцией к системному распространению болезни. Тем не менее, на сегодняшний день этот метод не может быть рекомендован для рутинного использования.
- Показания к проведению химиотерапии или химиолучевой терапии такие же, как и при I стадии [II, B].

### **Стадия IIВ/III**

- В подавляющем большинстве случаев при данных стадиях РПЖ опухоли являются технически нерезектабельными в связи с локальной инвазией сосудов, хотя в отдельных случаях для этих больных может быть рассмотрена панкреатэктомия. У пациентов с потенциально резектабельными опухолями назначение предоперационной терапии (химио-лучевая терапия или индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией) повышает частоту R0 краев резекции.
- Химиолучевая терапия с включением 5-фторурацила может быть рекомендована пациентам с нерезектабельными опухолями. Хотя, последние два клинических исследования по сравнению химио-лучевой терапии и химиотерапии показали противоречивые результаты.
- Ретроспективный анализ пациентов, получивших лечение в рамках клинического исследования GERCOR, показал трехмесячную выживаемость без прогрессирования у пациентов на фоне терапии гемцитабином и улучшение выживаемости на фоне дополнительной лучевой терапии у пациентов с удовлетворительным общим статусом.

### **Стадия IV**

- Терапия гемцитабином является обоснованным вариантом лечения. Использование комбинаций на основе гемцитабина с включением оксалиплатина, 5-ФУ, иринотекана, цисплатина в рандомизированных исследованиях не приводит к улучшению показателей выживаемости больных, за исключением комбинации гемцитабин + кселода. Хотя в другом рандомизированном исследовании преимущество данной комбинации в отношении выживаемости подтверждено не было. Использование комбинации гемцитабина и платиновых производных может рассматриваться только у молодых больных с хорошим соматическим статусом. Другой возможной комбинацией может являться комбинация гемцитабина и эрлотиниба, но преимущества от ее использования минимальные (медиана продолжительности жизни увеличивается лишь на 2 недели). Пока нет убедительных доказательств, поддерживающих использование бевацизумаба или цетуксимаба при лечении больных РПЖ.
- Нет стандартной терапии для пациентов с прогрессированием болезни после терапии первой линии. В случае прогрессирования заболевания пациенты должны получать лечение в рамках клинических исследований.

### **Паллиативная терапия**

- Желтуха является наиболее частым (70-80%) осложнением при опухолях головки ПЖ. Эндоскопическая установка стента является более предпочтительной процедурой, поскольку ассоциируется с меньшей частотой осложнений, чем чрескожное дренирование.

- Роль профилактического выполнения гастроэнтеростомии при угрозе непроходимости остается неясной, поскольку в процессе течения заболевания данная процедура в итоге требуется лишь в 13-15% случаев.
- При болевом синдроме необходимо использовать опиоиды. Морфин является препаратом выбора. Чрескожная блокада чревного сплетения также может рассматриваться для пациентов с непереносимостью опиоидов. При этом анальгетический эффект может наблюдаться у 50-90% больных продолжительностью от 1 мес. до 1 года.

## Оценка эффективности лечения и наблюдение

- Пациенты должны обследоваться после каждых 2-х курсов химиотерапии. Определение уровня СА19.9 может быть полезным для оценки динамики болезни.
- КТ исследование показано, главным образом, для оценки эффективности при локально распространенных стадиях заболеваниях, подтверждения отсутствия метастазов и назначения лучевой терапии.
- Вследствие низкой эффективности лечения и невозможности излечения даже при раннем выявлении рецидива наблюдение за больными после операции может быть ограничено сбором анамнеза и физикальным обследованием. Если послеоперационный уровень СА19.9 был повышен, то программа динамического наблюдения таких пациентов должна включать оценку уровня СА19.9 каждые 3 месяца в течение 2 лет и КТ органов брюшной полости каждые 6 месяцев.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2 period analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.
3. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS et al. Participants of the Fourth International Symposium of Inherited Diseases of the Pancreas. *Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. Gut* 2007; 56: 1460–1469.
4. Rulyak SJ, Kimmey MB, Veenstra DL, Brentnall TA. Cost-effectiveness of pancreatic cancer screening in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 23–29.
5. Canto MI. Screening and surveillance approaches in familial pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18: 535–553.
6. Brune K, Abe T, Canto M et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1067–1076.
7. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale P et al. Update on 3D and multiplanar MDCT in the assessment of biliary and pancreatic pathology. *Abdom Imaging* 2009; 34: 64–74.
8. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23: 231–241.
9. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
10. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
11. Neoptolemos JP, Buchler M, Stocken DD. ESPAC-3(v2): a multicenter, international, openlabel, randomised controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5FU/FA) versus gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 203.
12. Khanna A, Walker GR, Livingstone AS et al. Is adjuvant 5-FU based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 689–697.
13. Regine W, Winter KA, Abrams R et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
14. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381.

15. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 2: 3496–3502.
16. Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487–3495.
17. Valentini V, Calvo F, Reni M et al. Intra-operative radiotherapy (IORT) in pancreatic cancer: joint analysis of the ISIOR-T-Europe experience. *Radiother Oncol* 2009; 91: 54–59.
18. Katz MH, Pisters PW, Evans DB et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 833–846.
19. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000–01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1592–1599.
20. Loherer PJ, Powell ME, Cardenas HR et al. A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 4506.
21. Huguet F, Girard N, Seblain-El Guerche C et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2269–2277.
22. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M et al. The management of pancreatic cancer. Current 8th expert opinion and recommendations derived from the World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2006. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl): 1–10.
23. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC* 2008; 28: 8–82.
24. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F et al. A randomised trial of gemcitabine versus gemcitabine plus cisplatin in chemotherapy-naïve advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 4504.
25. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.
26. Riess H, Pelzer U, Stieler J et al. A randomised second line trial in patients with gemcitabine refractory advanced pancreatic cancer- CONKO 003. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): 201.
27. Huser N, Michalski CW, Schuster T et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 711–719.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Д. А. Носов