

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**DOI:** 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-401-413

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, карцинома, CA-199, химиотерапия, классификация резектабельности

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

## 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 — carcinoma in situ
- T1 — опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении
- T2 — опухоль ограничена поджелудочной железой; более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении
- T3 — опухоль более 4 см в наибольшем измерении
- T4 — опухоль распространяется на чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печёночную артерию

---

**Цитирование:** Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 401–413

**Регионарные лимфатические узлы (N):**

- NX — недостаточно данных для оценки состояния 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

К регионарным лимфоузлам для опухоли головки поджелудочной железы относятся лимфоузлы вдоль общего желчного протока, общей печёночной артерии, воротной вены, пилорические, инфрапилорические, субпилорические, проксимальные брыжеечные, чревные, передние и задние панкреатодуоденальные, 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 печёночной артерии, чревного ствола, селезёночной артерии, ворот селезёнки, а также забрюшинные и латеральные аортальные лимфоузлы. Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение не менее 10 лимфатических узлов.

**Отдалённые метастазы (M):**

- M0 — нет отдалённых метастазов
- M1 — наличие отдалённых 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 и лабораторных данных и результатов инструментального обследования. Морфологическое исследование является основой диагноза. Материал для него может быть получен во время операции или с помощью пункции / биопсии. Хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического

подтверждения диагноза, в то время как консервативное лечение требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования, а также для исключения нейроэндокринных опухолей. В случае высокого риска осложнений, связанных с биопсией, при планировании гистологического исследования следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую). В план обследования должны быть включены:

- **осмотр, сбор анамнеза болезни, семейного анамнеза;**
- **клинический анализ крови;**
- **биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек;**
- **УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейно-надключичной области;**
- **УЗИ малого таза для женщин;**
- **R-графия органов грудной клетки;**
- **ЭГДС;**
- **ЭКГ;**
- эндосонография для оценки распространённости и резектабельности, а также для навигации забора материала с целью морфологического исследования;
- КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием (обязательно получение изображений в артериальную и портальную венуозу фазы) для определения степени распространённости, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения;
- МРТ брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием для определения степени распространённости, резектабельности или оценки эффективности консервативного лечения;
- ПЭТ/КТ для оценки первичной распространённости при решении вопроса о возможности выполнения радикальной операции или при планировании ЛТ;
- лапароскопия с целью определения распространённости, оценки резектабельности или взятия биопсии;
- ангиография с целью определения резектабельности;
- пункция/биопсия первичной опухоли или метастаза с целью морфологической верификации диагноза;
- определение СА19.9;
- при наличии в семейном анамнезе опухолевых заболеваний ( $\geq 1$  близкая родственница, страдавшая раком яичников в любом возрасте или раком молочной железы в возрасте до 50 лет, или два родственника, страдавших раком поджелудочной железы, яичников, молочной железы или предстательной железы) целесообразно генетическое консультирование и определение герминальной мутации BRCA 1 и 2.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

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

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ основано на оценке резектабельности первичной опухоли, которая должна производиться специалистами-хирургами, обладающими достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной области. В табл. 2 приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности процесса по данным КТ.

**Таблица 2.** Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M. D. Anderson)

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более $180^\circ$
Чревный ствол/печёночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печёночной 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 селезёночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
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

При изначально резектабельном РПЖ рекомендуется выполнение операции без предоперационной ХТ и/или ЛТ. Начало лечения с консервативного этапа допустимо только в рамках клинических исследований.

При карциномах с пограничной резектабельностью необходимо проведение предоперационной ХТ с последующей оценкой результатов. При отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции. В отдельных случаях при высокой вероятности нерадикальной операции рекомендуется предоперационная ЛТ (см. раздел 3.1.2.).

При нерезектабельных карциномах рекомендована индукционная терапия с последующей повторной оценкой резектабельности (рис. 1).

### 3.1.1. Предоперационная / индукционная химиотерапия

Единого протокола индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остаётся ХТ. Режимы ХТ аналогичны таковым для лечения метастатического рака (табл. 4). При выборе режима ХТ следует учитывать общее состояние пациента, возраст, наличие осложнений опухолевого процесса и серьёзных сопутствующих заболеваний. Наибольшая вероятность достижения резектабельности предполагается при применении режимов ХТ FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина и пab-паклитаксела (табл. 4). Длительность индукционной ХТ определяется достижением максимального эффекта. Рекомендуется оценивать эффект по КТ или МРТ каждые 6–8 нед. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение опухоли или стабилизация) следует продолжить ХТ. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних изображений продолжение интенсивной комбинированной ХТ представляется нецелесообразным.

В случае эффекта ХТ и достижения резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. В случае сохранения нерезектабельного состояния процесса и отсутствия нарастания эффекта после окончания 16 нед. индукционной ХТ рекомендуется ЛТ или назначение поддерживающей ХТ (например, монокимиотерапии фторпиримидиновым производным, если до этого пациент получал FOLFIRINOX, или гемцитабином, если до этого пациент получал гемцитабин-содержащую ХТ). Доказательств преимущества какой-либо тактики на момент составления рекомендаций нет.

Рекомендуемая суммарная продолжительность ХТ с учётом индукционного и поддерживающего этапов должна составлять не менее 6 мес. Применение ХТ более 6 мес. (например, до прогрессирования опухоли) является возможной опцией, однако, клинических исследований, посвящённых изучению оптимальной длительности ХТ в этой группе пациентов, нет. Решение о продолжении ХТ до прогрессирования должно приниматься с учётом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

### 3.1.2. Предоперационная / индукционная лучевая терапия

Роль ЛТ в рамках индукционной терапии РПЖ железы окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли однозначно доказать выигрыш в продолжительности жизни при её добавлении. Однако небольшие исследования свидетельствуют о том, что добавление ЛТ к консервативному лечению после 3–6 мес. ХТ способно увеличить вероятность достижения резектабельности. Облучению подвергается первичная опухоль. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. При последовательной ХЛТ лечение проводится в РОД 2,4 Гр до СОД 36 Гр или в РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 45–54 Гр в сочетании с капецитабином в дозе 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь

ежедневно в течение всего периода облучения. Применение гемцитабина в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в качестве радиосенсибилизатора во время ЛТ является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной, и, по-видимому, менее эффективной. При проведении стереотаксической ЛТ сочетанная ХТ не проводится, РОД составляет 7,5 Гр, 5 раз до СОД 37,5 Гр.

Основным дозолIMITИРУЮЩИМ фактором при стереотаксической ЛТ рака поджелудочной железы является наличие полых органов, таких как желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая или толстая кишка. Это обусловлено высоким риском развития тяжёлых постлучевых повреждений (расстояние между объёмом облучения и органами риска должно составлять не менее 5 мм). Вовлечение этих органов в опухолевый процесс является противопоказанием к стереотаксической ЛТ.

### 3.1.3. Хирургическое лечение

Стандартным доступом при всех операциях на поджелудочной железе является срединная лапаротомия. При опухолях головки поджелудочной железы следует выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию. При опухолях тела или хвоста поджелудочной железы следует выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезёнки. Стандартный объём лимфодиссекции предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорических и подпилорических, лимфоузлов по ходу печёночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлов вдоль общего желчного протока, лимфоузлов вокруг пузырного протока, ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов по нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлов по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлов по верхнему краю головки поджелудочной железы. При карциномах тела и хвоста поджелудочной железы рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлов ворот селезёнки, лимфоузлов вдоль селезёночной артерии, лимфоузлов по нижнему краю поджелудочной железы. Стандартная лимфаденэктомия должна включать удаление не менее 10 лимфатических узлов.

### 3.1.4. Адьювантная терапия

В случае предоперационной ХТ длительностью 6 мес. с последующим хирургическим лечением после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адьювантной терапии. При длительности предоперационной ХТ меньше 6 мес. рекомендовано применение адьювантной ХТ так, чтобы общая продолжительность ХТ составила 6 мес. В случае хирургического лечения без предоперационной ХТ адьювантная ХТ рекомендована всем пациентам вне зависимости от стадии и радикальности операции. Лечение должно быть начато в течение 3 мес. после операции (оптимально — в течение 6 нед.). Если послеоперационные осложнения не позволяют начать ХТ в течение 3 мес., проведение адьювантной ХТ в более поздний период нецелесообразно, показано

динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Рекомендуемые режимы адъювантной ХТ представлены в табл. 3.

**Таблица 3.** Рекомендуемые режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объём химиотерапии	mFOLFIRINOX <sup>1</sup> : оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., иринотекан 150 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед., всего 12 циклов  GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м <sup>2</sup> внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов
Минимальный объём химиотерапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>гемцитабин</b> 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или</li> <li>• <b>капецитабин</b> 2000–2500 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или</li> <li>• <b>5-фторурацил</b> 425 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно + <b>кальция фолинат</b> 20 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов</li> </ul>

<sup>1</sup> mFOLFIRINOX рекомендуется только пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл, без серьёзных осложнений хирургического лечения, сопутствующих заболеваний и с уровнем общего билирубина <1,5 ВГН)

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

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

### 3.1.5. Паллиативная помощь при осложнениях опухолевого процесса

Пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если лечение планируется начать с консервативного этапа. Решение о выполнении желчеотведения при планировании радикального хирургического лечения принимается индивидуально. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьёзных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдают радикальное хирургическое лечение. Билиодигестивные вмешательства (антеградные (чрескожные чреспеченочные), ретроградные (эндоскопические) и открытые операции) абсолютно показаны при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности хирургического лечения в ближайшие 2 нед.

Пациенты с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или тонкой кишки, нуждаются в неотложном разрешении данного осложнения, если начинать лечение планируется с консервативного этапа или при невозможности выполнения радикальной операции. Приоритетным методом лечения данного осложнения является эндоскопическая установка саморасширяющегося ме-

таллического стента в просвет суженного участка пищеварительного тракта. Альтернативным методом является формирование обходных анастомозов.

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

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

### **3.1.6. Динамическое наблюдение после первичного лечения**

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

- УЗИ брюшной полости или КТ/МРТ брюшной полости с в/в контрастированием;
- УЗИ малого таза для женщин;
- R-графия органов грудной клетки;
- определение СА-19.9 в случае его повышенного уровня до лечения, а также общий и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.

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

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



### 3.2.1. Химиотерапия I линии

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

**Таблица 4.** Рекомендуемые режимы химиотерапии I линии рака поджелудочной железы

Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования / неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима химиотерапии
FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м <sup>2</sup> в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• состояние по шкале ECOG 0–1 балл;</li> <li>• общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>• отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>• возможность осуществления центрального венозного доступа;</li> <li>• возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата/инфузионной помпы;</li> <li>• возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений</li> </ul>
Nab-паклитаксел 125 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• состояние по шкале ECOG 0–2 балла;</li> <li>• общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>• отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>• возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений</li> </ul>
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с одним из производных платины: <ul style="list-style-type: none"> <li>• цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день или</li> <li>• карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или</li> <li>• оксалиплатин 100–130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• состояние по шкале ECOG 0–2 балла;</li> <li>• общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>• отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>• наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие двух или более родственников 1–3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы</li> </ul>
Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1, 8, 15 каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• состояние по шкале ECOG 2 балла</li> <li>• общий билирубин &lt;3 ВГН;</li> <li>• противопоказания к вышеперечисленным режимам</li> </ul>

Выбор режима ХТ при метастатическом РПЖ определяется, в первую очередь, состоянием пациента. При относительно удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), нормальной функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или гемцитабин + nab-паклитаксел. Отдельным пациентам, имеющим значительное распространение опухолевого процесса и связанные с этим симптомы (общее состояние по шкале ECOG 2 балла), может быть рекомендована комбинация гемцитабина и nab-паклитаксела, если ожидается, что в случае достижения противоопухолевого эффекта симптомы болезни могут регрессировать.

Пациентам с мутацией в гене BRCA1 или BRCA2, а такжеотягощённой наследственностью (наличие двух или более родственников 1–3 степени родства, страдавших раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы) рекомендуется применение комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производным платины (цисплатином, карбоплатином или оксалиплатином).

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

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

Комбинация гемцитабина и эрлотиниба не рекомендуется для применения при РПЖ, т.к. добавление эрлотиниба к гемцитабину по данным рандомизированного исследования продемонстрировало минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

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

- первичная профилактика нейтропении с помощью Г-КСФ (**филграстим**);
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м<sup>2</sup> или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м<sup>2</sup>) введения 5-фторурацила;
- редукция дозы иринотекана (до 165 мг/м<sup>2</sup>);
- редукция дозы оксалиплатина (до 65 мг/м<sup>2</sup>).

### 3.2.2. Лучевая терапия

Применение ЛТ возможно в случае локорегионарного рецидива после хирургического лечения, а также продолженного роста первичной нерезектабельной опухоли после ХТ при отсутствии отдалённых метастазов. Оптимальная последовательность применения ХТ и ЛТ в таких ситуациях не определена. Облучение проводится в РОД 1,8–2,0 Гр до СОД 45–54 Гр в сочетании с капецитабином в дозе 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь ежедневно в течение всего периода облучения. В случае применения стереотаксической ЛТ рекомендуется использовать 3 фракции до СОД 30–45 Гр или 5 фракций до СОД 25–45 Гр. В объём облучения включаются первичная опухоль с вовлечёнными лимфатическими узлами или рецидивная опухоль.

### 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 ХТ (лечение до прогрессирования / неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима ХТ
Nab-паклитаксел 100–125 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. + гемцитабин 750–1000 мг/м <sup>2</sup> в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее не использовался гемцитабин и nab-паклитаксел;</li> <li>состояние по шкале ECOG 0–1 балл;</li> <li>общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений</li> </ul>
Гемцитабин 750–1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед. в сочетании с одним из производных платины: <ul style="list-style-type: none"> <li>цисплатин 60–75 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день или</li> <li>карбоплатин AUC 4–5 в/в в 1-й день или</li> <li>оксалиплатин 100–130 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее не использовался гемцитабин и производное платины;</li> <li>состояние по шкале ECOG 0–2 балла;</li> <li>общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие двух или более родственников 1–3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы</li> </ul>
Гемцитабин 750–1000 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее не использовался гемцитабин;</li> <li>состояние по шкале ECOG 1–2 балла;</li> <li>общий билирубин &lt;3 ВГН</li> </ul>
mFOLFIRINOX (оксалиплатин 60–85 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., иринотекан 165–180 мг/м <sup>2</sup> в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м <sup>2</sup> в/в 120 мин., 5-фторурацил 320–400 мг/м <sup>2</sup> в/в болюс, 5-фторурацил 2000–2400 мг/м <sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее использовался гемцитабин;</li> <li>состояние по шкале ECOG 0–1 балл;</li> <li>общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний;</li> <li>возможность обеспечения центрального венозного доступа;</li> <li>возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузomата/инфузионной помпы;</li> <li>возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений</li> </ul>

Режим ХТ (лечение до прогрессирования / неприемлемой токсичности)	Критерии выбора режима ХТ
<p>mFOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин., кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 2 нед.);</p> <p>XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин. в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь 1-14 дни каждые 3 нед.);</p> <p>FOLFIRI.3 (иринотекан 90 мг/м<sup>2</sup> в/в 60 мин. в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин. в 1-й день, 5-фторурацил 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 46 часов, иринотекан 90 мг/м<sup>2</sup> в/в 60 мин. в 3-й день после окончания инфузии 5-фторурацила, интервал между циклами 2 нед.);</p> <p>CAPIRI (иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 90 мин. в 1-й день, капецитабин 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед.)</p> <p>OFF (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин. в 1 день, кальция фолинат 200 мг/м<sup>2</sup> в/в 120 мин. в 1-й, 8-й, 15-й дни, 5-фторурацил 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 24 часов в 1-й, 8-й, 15-й дни, интервал между циклами 3 нед.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее использовался гемцитабин;</li> <li>состояние по шкале ECOG 0–1 балл;</li> <li>общий билирубин &lt;1,5 ВГН;</li> <li>отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний</li> </ul>
<p>Пембролизумаб 200 мг в/в 30 мин. 1 раз в 3 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее использовался гемцитабин;</li> <li>состояние по шкале ECOG 0–2 балла;</li> <li>высокий уровень MSI-H или дефицит репарации неспаренных оснований (dMMR)</li> </ul>
<p>Капецитабин 2000-мг/м<sup>2</sup>/сут. внутрь в 1-14-й дни каждые 3 нед.;</p> <p>5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в 1-5-й дни каждые 4 нед.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ранее использовался гемцитабин;</li> <li>состояние по шкале ECOG 2 балла;</li> <li>общий билирубин &lt;3 ВГН</li> </ul>

Химиотерапия II линии может быть рекомендована пациентам в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1) и отдельным пациентам в состоянии средней тяжести (ECOG 2), связанном с распространением опухолевого процесса, если эффект ХТ позволяет рассчитывать на улучшение общего состояния. Пациентам в тяжёлом общем состоянии рекомендуется только симптоматическое лечение. В случае кахексии целесообразно назначение мегестрола ацетата в дозе 160–320 мг внутрь 1 раз в сутки. Данных, поддерживающих применение ХТ III линии, не существует. Решение о применении химиотерапии III линии принимается индивидуально.

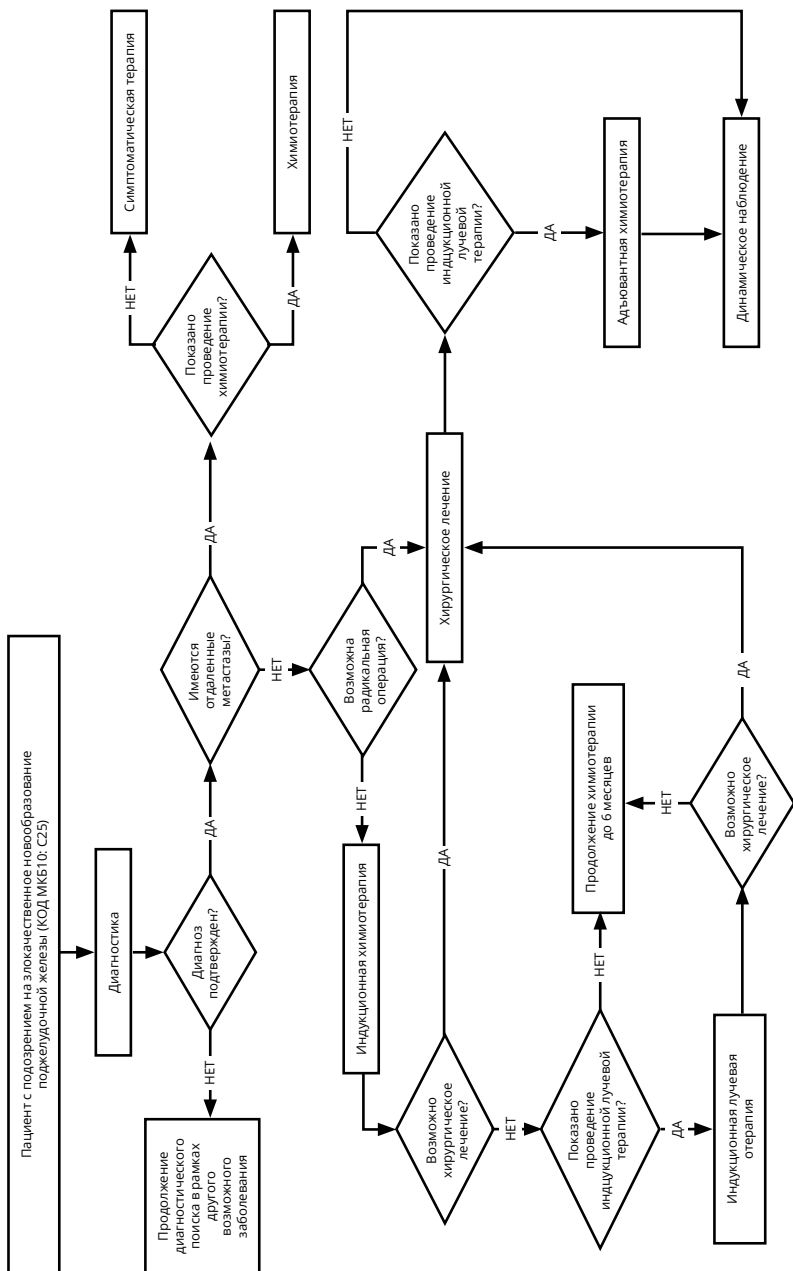


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при раке поджелудочной железы.