

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Лечение метастатического рака поджелудочной железы

Выполнил:

Клинический ординатор

Борисов Александр Викторович

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск 2019

Содержание:

1. Введение
2. Предоперационная/индукционная химиотерапия
3. Предоперационная/индукционная лучевая терапия
4. Хирургическое лечение
5. Адьювантная терапия
6. Паллиативная помощь при осложнениях опухолевого процесса
7. Динамическое наблюдение после первичного лечения
8. Список литературы

Введение

Решение о тактике лечения неметастатического РПЖ (любая T, любая N, M0) основано на оценке резектабельности первичной опухоли, которая должна производиться специалистами-хирургами, обладающими достаточным опытом хирургического лечения больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной области. В таблице ниже приведена классификация, которая позволяет судить о резектабельности процесса по данным КТ.

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревный ствол/ 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.¹

При нерезектабельных карциномах рекомендована индукционная терапия с последующей повторной оценкой резектабельности.

Предоперационная / индукционная химиотерапия

Единого протокола индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остаётся ХТ. Режимы ХТ аналогичны таковым для лечения метастатического рака. 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 nab-паклитаксела. Длительность индукционной ХТ определяется достижением максимального эффекта. Рекомендуется оценивать эффект по КТ или МРТ каждые 6–8 нед. В случае отсутствия прогрессирования при первой оценке эффекта (уменьшение опухоли или стабилизация) следует продолжить ХТ. В случае отсутствия положительной динамики опухолевого процесса по данным двух последних изображений продолжение интенсивной комбинированной ХТ представляется нецелесообразным.

В случае эффекта ХТ и достижения резектабельности рекомендуется хирургическое лечение в максимально короткие сроки. В случае сохранения нерезектабельного 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).

¹ Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И., Трякин А. А. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы

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.

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/м²/сут. внутрь ежедневно в течение всего периода облучения. Применение гемцитабина в дозе 300 мг/м² еженедельно в качестве радиосенсибилизатора во время ЛТ является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной, и, по-видимому, менее эффективной. При проведении стереотаксической ЛТ сочетанная ХТ не проводится, РОД составляет 7,5 Гр, 5 раз до СОД 37,5 Гр.

Основным дозолимитирующим 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.

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.²

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

² Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №9 - С. 13-20

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 адьювантной ХТ представлены в таблице ниже:

Показания	Режим химиотерапии
Оптимальный объём химиотерапии	mFOLFIRINOX 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
	GEMCAP: гемцитабин 1000 мг/м ² в/в капельно 30 мин. в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м ² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед., всего 6 циклов
Минимальный объём химиотерапии	<ul style="list-style-type: none"> • гемцитабин 1000 мг/м² в/в капельно 30 мин. еженедельно 7 нед., далее 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов или • капецитабин 2000–2500 мг/м²/сут. внутрь с 1-го по 14-й день каждые 3 нед., всего 8 циклов или • 5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно + кальция фолинат 20 мг/м² в/в струйно с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед., всего 6 циклов

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

Применение предикторов эффективности гемцитабина при планировании адьювантной ХТ (например, hENT, RRM1 и др.) вне клинических исследований не рекомендуется.³

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

³ Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С. и соавт. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 21, №4 (спецвыпуск 1). – С. 20-25

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 отдалают 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 металлического 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 объёма 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.

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.⁴

⁴ Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И., Трякин А. А. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы

Список литературы

1. Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И., Трякин А. А. Практические рекомендации по лечению рака поджелудочной железы
2. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г., Чистякова О.В. Тотальная панкреатэктомия при опухолевом поражении поджелудочной железы. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №9 - С. 13-20
3. Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С. и соавт. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 21, №4 (спецвыпуск 1). – С. 20-25