



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак поджелудочной железы

МКБ 10: **C25**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**

Утверждены

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____201_ г.

Оглавление

| | |
|--|----|
| Ключевые слова..... | 3 |
| Список сокращений..... | 4 |
| Термины и определения..... | 5 |
| 1. Краткая информация | 6 |
| 1.1 Определение | 6 |
| 1.2 Этиология | 6 |
| 1.3 Эпидемиология | 6 |
| 1.4 Кодирование по МКБ 10 | 7 |
| 1.5 Классификация..... | 7 |
| 1.6 Стадирование | 9 |
| 2. Диагностика | 10 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 10 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 10 |
| 2.3 Лабораторная диагностика | 11 |
| 2.4 Инструментальная диагностика | 11 |
| 2.5 Иная диагностика..... | 13 |
| 3. Лечение..... | 14 |
| 3.1 Хирургическое лечение..... | 14 |
| 3.2 Консервативное лечение | 17 |
| 3.3 Симптоматическая терапия | 24 |
| 4. Реабилитация | 25 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение..... | 25 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 26 |
| Список литературы..... | 27 |
| Приложение А1. Состав Рабочей группы | 30 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 30 |
| Приложение Б. Алгоритм ведения пациента | 34 |

Ключевые слова

Рак поджелудочной железы

Хирургия

Химиотерапия

Лучевая терапия

Список сокращений

ГПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МРТ магниторезонансная томография

ПЭТ позитронно-эмиссионная томография

УЗИ ультразвуковое исследование

ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия

ЭКГ – электрокардиография

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

МРХПГ – магниторезонансная холангиопанкреатография

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы.

1.2 Этиология

У 10 % больных раком поджелудочной железы развитие заболевания связано с наличием известных наследственных синдромов. Наиболее распространённые – синдром Пейтца-Егерса, синдром Линча и синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов BRCA [1]. У оставшихся пациентов рак поджелудочной железы имеет спорадический характер. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются: недостаток витамина Д3, злоупотребление алкоголем, хронический панкреатит, сахарный диабет, курение, ожирение, низкая физическая активность [2-4].

1.3 Эпидемиология

Протоковая аденокарцинома с её более редкими микроскопическими вариантами составляет приблизительно 95 % всех экзокринных новообразований поджелудочной железы. Поэтому данные о заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы фактически отражают таковые при протоковой аденокарциноме.

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2015 году рак поджелудочной железы составил 3,3%. Абсолютное число новых случаев в 2015 году составило 8791 случай среди мужского населения и 8924 случая среди женского населения. Средний возраст заболевших мужчин – 64,6 года, женщин – 70,3 года. «Грубые», нестандартизированные показатели заболеваемости раком поджелудочной железы в России в 2015 году составили среди мужчин – 12,96, среди женщин – 11,36 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости раком поджелудочной железы составили среди мужчин – 9,14, среди женщин – 5,16 на 100 тысяч населения. Прирост показателей заболеваемости раком поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 9,39%, среди женщин – 14,95 % [5].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2015 году рак поджелудочной железы составил 5,9%, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы. Средний возраст умерших от рака поджелудочной железы мужчин – 64,8 года, женщин – 71,3 года. Нестандартизированные показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 году составили

среди мужчин – 12,96, среди женщин – 11,04 на 100 тысяч населения. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака поджелудочной железы в России в 2015 году среди мужчин – 9,15, среди женщин – 4,83 на 100 тысяч населения. Прирост показателей смертности от рака поджелудочной железы среди мужчин за предшествующие 10 лет составил 5,6%, среди женщин – 7,61%. Представленные данные свидетельствуют о росте заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в России преимущественно среди женщин [5].

1.4 Кодирование по МКБ 10

Злокачественное новообразование поджелудочной железы (C25):

25.0 головки поджелудочной железы

C25.1 тела поджелудочной железы

C25.2 хвоста поджелудочной железы

C25.3 протока поджелудочной железы

C25.4 Островковых клеток поджелудочной железы

C25.7 Других частей поджелудочной железы

C25.8 Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C25.9 Поджелудочной железы неуточненное

1.5 Классификация

1.5.1 Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г)

Эпителиальные опухоли

Доброкачественные

Ацинарноклеточная цистаденома

Серозная цистаденома

Предзлокачественные изменения поджелудочной железы

Панкреатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени (PanIN-3)

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль

Муцинозная кистозная опухоль с лёгкой или умеренновыраженной дисплазией

Муцинозная кистозная опухоль с тяжёлой дисплазией

Злокачественные

Протоковая аденокарцинома

Аденоплоскоклеточный рак

Коллоидный рак (муцинозный некистозный рак)

Гепатоидный рак

Медуллярный рак

Перстневидноклеточный рак

Недифференцированный рак

Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

Ацинарноклеточная карцинома

Ацинарноклеточная цистаденокарцинома

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком

Смешанный ацинарно-протоковый рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринный рак

Смешанный ацинарно-нейроэндокринно-протоковый рак

Смешанный протоково-нейроэндокринный рак

Муцинозная кистозная опухоль ассоциированная с инвазивным раком

Панкреатобластома

Серозная цистаденокарцинома

Солидно-псевдопапиллярная опухоль

Нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринная микроаденома поджелудочной железы

Нейроэндокринная опухоль

функционально неактивная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы G1, G2

нейроэндокринная опухоль G1

нейроэндокринная опухоль G2

Нейроэндокринный рак

Крупноклеточный нейроэндокринный рак

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак

ЕС-клеточная, серотонинпродуцирующая нейроэндокринная опухоль (карциноид)

Гастронома

Глюкагонома

Инсулинома

Соматостатинома

VIРома

Зрелая тератома

Мезенхимальные опухоли

Лимфомы

Вторичные опухоли

1.6 Стадирование

Стадирование рака поджелудочной железы по системе TNM (7-е издание, 2010 г.)

Первичная опухоль (T):

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли,

Tis – карцинома in situ,

T1 – опухоль ограничена поджелудочной железой до 2 см в наибольшем измерении,

T2 – опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении,

T3 – опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии,

T4 – опухоль распространяется на чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию.

Региональные лимфатические узлы (N):

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов,

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов,

N1 – наличие метастазов в регионарных лимфоузлах.

Адекватное послеоперационное стадирование предполагает морфологическое изучение минимум 10 лимфатических узлов.

К регионарным лимфоузлам относятся следующие панкреатические лимфоузлы:

- верхние – лимфоузлы выше головки и тела,
- нижние – лимфоузлы ниже головки и тела,
- передние – передние панкреатодуоденальные лимфоузлы, лимфоузлы вокруг общего желчного протока, проксимальные брыжеечные лимфоузлы,
- селезеночные – лимфоузлы ворот селезенки и хвоста поджелудочной железы для опухолей тела и хвоста,
- чревные - чревные лимфоузлы только для опухолей головки.

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 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| III | T4 | любая N | M0 |
| IV | любая T | любая N | M1 |

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: сбор информации о жалобах и деталях анамнеза проводится с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [6,7]

- У всех больных после подтверждения диагноза рекомендуется собрать семейный анамнез и проанализировать его на возможное наличие наследственного заболевания [1].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: информация о наследственной этиологии позволяет определить пациентов, нуждающихся в проведении генетического тестирования. Положительные результаты генетического тестирования позволяют рекомендовать родственникам пациента пройти генетическое тестирование, а также влияют на выбор тактики лечения самого пациента (см. ниже).

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется тщательный физикальный осмотр.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: особого внимания требуют оценка общего состояния по шкале ECOG, оценка алиментарного статуса, болевого синдрома, температуры тела, гемодинамики,

цвета кожных покровов и склер, увеличения периферических лимфоузлов, наличие асцита [6].

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется выполнять серию анализов крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: рекомендовано выполнить развернутые клинический и биохимический анализы крови с показателями функции печени, почек, онкомаркеры РЭА, СА 19-9, исследование свёртывающей системы крови, общий анализ мочи [6, 7].

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнить биопсию новообразования.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарий: хирургическое вмешательство в ряде случаев может быть выполнено без морфологического подтверждения; назначение консервативного лечения требует обязательной верификации ввиду значительной вероятности ложноположительных заключений инструментальных методов исследования. В случае риска осложнений, связанных с биопсией при планировании гистологического исследования, следует выполнить тонкоигольную пункцию образования (чрескожную или эндоскопическую) и получить материал для цитологического анализа [7].

- Рекомендуется выполнить ЭГДС.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: ЭГДС - обязательный метод исследования пациентов с подозрением на опухоль поджелудочной железы. ЭГДС позволяет визуализировать инвазию двенадцатиперстной кишки, оценить степень опухолевого стеноза двенадцатиперстной кишки, уточнить локализацию и местную инвазию опухоли в органах билиопанкреатодуоденальной зоны [7].

- Рекомендуется выполнить КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

Комментарий: КТ органов брюшной полости и грудной клетки позволяет (а) визуализировать опухоль в поджелудочной железе, оценить ее размеры, связь с близлежащими органами и крупными сосудами, (б) выявить метастазы опухоли [7].

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки при невозможности выполнения КТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: КТ органов грудной клетки с большей чувствительностью и специфичностью, чем рентгенография, способна выявить метастазы в легких, а также в лимфоузлах средостения. Минимально допустимый объем обследования предполагает выполнение рентгенографии органов грудной клетки [7].

- Рекомендуется выполнить УЗИ брюшной полости и малого таза при невозможности выполнения КТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: УЗИ - наиболее простой метод визуализации образования в поджелудочной железе и оценки других органов и тканей на наличие метастазов. Однако этот метод существенно уступает КТ в отношении оценки инвазии сосудов, что важно при оценке резектабельности. Женщинам рекомендуется дополнить УЗИ исследованием малого таза в связи с риском метастазирования в придатки матки [7].

- Рекомендуется выполнить ангиографию при планировании хирургического лечения

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: ангиография применяется для установления резектабельности опухоли поджелудочной железы при сомнительных и недостаточных для решения указанной задачи данных КТ [7].

- Рекомендуется выполнить эндосонографию для навигации при выполнении биопсии или при необходимости дополнительной оценки распространенности опухоли.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: эндосонография является высокочувствительным методом оценки инвазии опухоли поджелудочной железы в прилежащие анатомические структуры, в том числе 12-перстную кишку, желчные протоки и крупные сосуды [8]. Эндосонография может служить методом визуализации при выполнении биопсии новообразования [9]. Кроме того, нейролизис чревного сплетения может быть выполнен с помощью эндосонографии как метода визуализации [10]

- Рекомендуется выполнить ЭРХПГ при наличии механической желтухи, требующей выполнения стентирования общего желчного протока

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: ввиду сложности и вероятности осложнений данный метод в настоящее время наиболее часто используется при выполнении стентирования общего желчного протока при механической желтухе. Метод высокоинформативен в установлении опухолевой природы изменений в поджелудочной железе. Он может быть использован при необходимости дифференциальной диагностики рака и хронического

панкреатита. ЭРХПГ позволяет осуществить забор материала для морфологического исследования [7].

- Рекомендуется выполнить МРТ с внутривенным контрастированием при подозрении на наличие метастазов в печени, которые не удалось подтвердить / исключить другими методами или МРХПГ при наличии механической желтухи, требующей миниинвазивного дренирования желчных протоков

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: МРТ с большей чувствительностью и специфичностью способна визуализировать метастазы рака в печени, поэтому рекомендуется при подозрении на наличие метастазов в печени, когда их подтверждение изменит тактику лечения. МРСР позволяет судить о природе стриктуры панкреатического протока, внутри- и внепечёночных желчных протоков, что сделает необязательным в дальнейшем выполнение ЭРХПГ [7].

- Рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ при невозможности исключить метастатический процесс другими методами исследования

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: добавление ПЭТ/КТ к стандартным методам визуализации увеличивает чувствительность выявления отдаленных метастазов с 57% до 87% [11]. В отдельных случаях при подозрении на наличие отдаленных метастазов, когда их подтверждение изменит тактику лечения, рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ.

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить лапароскопию при подозрении на диссеминацию опухоли по брюшине или при невозможности морфологической верификации диагноза другими методами [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием при подозрении на метастатическое поражение головного мозга [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- Рекомендуется выполнить ЭКГ [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется генетическое консультирование в случае наличия в семейном анамнезе опухолевых заболеваний

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: в первую очередь генетическое консультирование и определение герминальной мутации *BRCA1* и 2 целесообразно при наличии одной или более близких родственниц, страдавших раком яичников в любом возрасте или раком молочной железы в возрасте до 50 лет, или двух родственников, страдавших раком поджелудочной железы, яичников, молочной железы или предстательной железы [12].

- Рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- **Комментарий:** при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:

1. расстояние до проксимального и дистального краёв резекции;
2. размеры опухоли;
3. гистологическое строение опухоли;
4. степень дифференцировки опухоли;
5. указание общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов;
6. наличие поражения краев резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);
7. наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован);
8. степень регрессии опухоли в случае предоперационной терапии [7].

3. Лечение

3.1 Хирургическое лечение

- При резектабельном раке поджелудочной железы I–III стадий ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$) рекомендуется на первом этапе проведение хирургического лечения [13-15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарий: операция проводится при отсутствии абсолютных противопоказаний; объём операции определяется локализацией и местным распространением опухоли [13-15].

- При сомнительно резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы (T₃₋₄N₀₋₁M₀) рекомендуется направлять пациентов в крупные хирургические центры для повторной оценки возможности удаления опухоли [16].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарий: критерии резектабельности рака поджелудочной железы изложены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы [17]

| 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 / печеночная артерия | Не вовлечены | Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией | Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола |

| | | | |
|---|-----------|---|---|
| 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 |
|---|-----------|---|---|

- Если при операции по поводу рака головки поджелудочной железы процесс признается нерезектабельным, рекомендуется выполнить формирование обходных анастомозов для профилактики механической желтухи и стеноза верхних отделов ЖКТ [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

- При функционально неоперабельном раке поджелудочной железы (на фоне тяжелой сопутствующей патологии) рекомендуется проведение паллиативного лекарственного лечения, миниинвазивных процедур (например, ЧЧХС, стентирование общего желчного протока, стентирование двенадцатиперстной кишки) для купирования симптомов желтухи или высокой тонкокишечной непроходимости, а также симптоматической терапии [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарии: решение о невозможности хирургического лечения может приниматься только на консилиуме с участием хирурга, терапевта, анестезиолога / реаниматолога.

- При локализации карциномы в головке поджелудочной железы рекомендуется выполнять гастропанкреатодуоденальную резекцию [14].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарий: при технической возможности и достаточном опыте хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом. Стандартный объем лимфодиссекции предполагает удаление следующих лимфатических узлов: надпилорические и подпилорические лимфатические узлы, лимфоузлы по ходу печеночной артерии и чревного ствола с его ветвями, лимфоузлы вдоль общего желчного протока, лимфоузлы вокруг пузырного протока, ретропанкреатические лимфоузлы, лимфоузлы по

нижнему краю головки поджелудочной железы, лимфоузлы по правой полуокружности верхней брыжеечной артерии, лимфоузлы по верхнему краю головки поджелудочной железы.

- При локализации карциномы в теле или хвосте поджелудочной железы рекомендуется выполнять дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы, включающую удаление тела, хвоста железы, а также селезенки [15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

Комментарий: *при технической возможности и достаточном опыте хирурга возможно выполнение операции лапароскопическим доступом. Рекомендовано удаление следующих групп лимфоузлов: лимфоузлы ворот селезенки, лимфоузлы вдоль селезеночной артерии, лимфоузлы по нижнему краю поджелудочной железы.*

- При поражении карциномой всех отделов поджелудочной железы рекомендуется выполнить тотальную панкреатэктомию [18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ib)

3.2 Консервативное лечение

- При погранично резектабельном раке поджелудочной железы ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) рекомендуется проведение предоперационной химиотерапии с последующей оценкой результатов; при отсутствии отрицательной динамики рекомендуется выполнение операции [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств III)

Комментарий: *единого протокола индукционной терапии не существует. Основным методом лечения остается химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака (таблица 4).*

- При нерезектабельном раке поджелудочной железы ($T_{3-4}N_{0-1}M_0$) рекомендовано проведение индукционной терапии с последующей повторной оценкой резектабельности.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - I)

Комментарий: *основным методом индукционной терапии является химиотерапия. Режимы химиотерапии аналогичны изложенным для лечения метастатического рака (таблица 4). Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена. Рандомизированные исследования не смогли однозначно доказать выигрыш в продолжительности жизни при ее добавлении. Однако небольшие исследования свидетельствуют, что добавление лучевой терапии к консервативному лечению после нескольких месяцев химиотерапии способно увеличить вероятность достижения резектабельности.*

Роль лучевой терапии в рамках индукционной терапии рака поджелудочной железы окончательно не определена, и ее назначение остается на усмотрение врача. Возможно, добавление лучевой терапии к консервативному лечению после нескольких месяцев химиотерапии способно увеличить вероятность достижения резектабельности. Облучению подвергается первичная опухоль. Целесообразность облучения регионарной клетчатки сомнительна. Применение стереотаксической лучевой терапии представляется оптимальным. Рекомендуется использовать трех или пятидневный режим фракционирования дозы излучения. Пятидневный режим предполагает следующую программу: РОД 7,5 Гр, 5 раз в неделю, СОД 37,5 Гр. Трехдневный режим проводится по следующей программе: РОД 8-12 Гр, 3 раза в неделю, СОД 24-36 Гр. При невозможности проведения стереотаксической лучевой терапии целесообразно проведение химиолучевой терапии с РОД 2,4 Гр до СОД 36 Гр или РОД 1,8-2,0 Гр до СОД 45-54 Гр в сочетании с капецитабином в дозе 1600 мг/м² в сутки внутрь ежедневно в течение всего периода облучения.. Применение гемцитабина в качестве радиосенсибилизатора во время лучевой терапии является возможной альтернативой, однако существенно более токсичной, и, по-видимому, менее эффективной [19-21].

При достижении резектабельности рекомендуется выполнение операции. Если лучевая терапия не привела к достижению резектабельности, рекомендуется провести курс поддерживающей химиотерапии, чтобы общая длительность химиотерапии составила около 6 месяцев.

Применение поддерживающей химиотерапии более 6 месяцев (например, до прогрессирования опухоли) также является оправданной опцией ввиду отсутствия клинических исследований, посвященных вопросу длительности химиотерапии в этой группе пациентов. Решение о продолжении химиотерапии до прогрессирования должно приниматься с учетом динамики эффекта и переносимости данного лечения.

- *При резецированном раке поджелудочной железы I–III стадий (T₁₋₃N₀₋₁M₀) всем пациентам при отсутствии противопоказаний рекомендована адъювантная химиотерапия [21].*

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарий: *лечение должно быть начато в течение 3 месяцев после операции (оптимально в течение 6 недель). Если послеоперационные осложнения не позволяют начать химиотерапию в течение 3 месяцев [22], проведение адъювантной химиотерапии в более поздний период нецелесообразно, показано динамическое наблюдение и назначение лечения по факту прогрессирования болезни. Длительность адъювантной химиотерапии*

составляет 6 месяцев [22]. Режимы адъювантной химиотерапии представлены в таблице 3 [21-22].

Таблица 3. Режимы адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

| Режим | Режим дозирования |
|----------------|---|
| GEMCAP | Гемцитабин** 1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни + капецитабин** 1660 мг/м ² внутрь ежедневно 21 день 28-дневного цикла (6 циклов) |
| Гемцитабин** | 1000 мг/м ² в/в капельно 30 минут еженедельно 7 недель, далее 1000 мг/м ² в 1,8,15 дни 28-дневного цикла, 6 циклов |
| Фторпиримидины | Капецитабин** 2000-2500 мг/м ² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла, 8 циклов; |
| | 5-фторурацил** 425 мг/м ² в/в струйно + лейковорин** 20 мг/м ² в/в струйно 1-5 дни 28-дневного цикла, 6 циклов. |

Роль адъювантной лучевой терапии в настоящее время изучается в проспективных рандомизированных исследованиях

- Рекомендуется проводить химиотерапию неметастатического рака поджелудочной железы общей длительностью 6 месяцев [20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: в случае применения предоперационной химиотерапии длительностью 6 месяцев с последующим хирургическим лечением, после операции рекомендовано динамическое наблюдение без адъювантной терапии. Если длительность предоперационной химиотерапии была меньше 6 месяцев, рекомендовано применение адъювантной химиотерапии таким образом, чтобы общая продолжительность химиотерапии составила 6 месяцев.

- При метастатическом раке поджелудочной железы рекомендуется применение системной химиотерапии [25-30].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств Ia)

Комментарий: рекомендуемые режимы химиотерапии I линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 4. При применении любого режима химиотерапии рекомендуется продолжение лечения до прогрессирования или до неприемлемой токсичности, которая сохраняется, несмотря на редукции доз препаратов.

Таблица 4. Химиотерапия I линии рака поджелудочной железы

| Режим химиотерапии | Критерии отбора пациентов |
|--------------------|---------------------------|
|--------------------|---------------------------|

| | |
|--|--|
| <p>(лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности)</p> | |
| <p><i>FOLFIRINOX</i> (оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, иринотекан** 180 мг/м² в/в 90 мин, лейковорин** 400 мг/м² в/в 120 мин, 5-фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений |
| <p><i>Nab-паклитаксел</i> 125 мг/м² в/в капельно 30 минут + <i>гемцитабин**</i> 1000 мг/м² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений. |
| <p><i>Гемцитабин**</i> 1000 мг/м² в/в 1, 8 дни 21-дневного курса в сочетании с производным платины:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Цисплатин**</i> 60-75 мг/м² в/в 1 день, • <i>Карбоплатин**</i> AUC 4-5 в/в 1 день, • <i>Оксалиплатин**</i> 100-130 мг/м² в/в 1 день. | <ul style="list-style-type: none"> • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы |
| <p><i>Гемцитабин**</i> 1000 мг/м² в/в 1,8,15 дни 28-дневного курса</p> | <ul style="list-style-type: none"> • ECOG 2 • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы; • Противопоказания к вышеперечисленным |

Решение, какой режим предпочесть при метастатическом раке поджелудочной железы, зависит, в первую очередь, от состояния пациента. В случае относительно удовлетворительного общего состояния ECOG 0-1, нормальных показателей функции печени и почек, отсутствии серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний, рекомендуется применение режимов FOLFIRINOX или гемцитабин** + пав-наклитаксел. Отдельным пациентам со статусом ECOG 2, связанным с распространением опухолевого процесса, когда эффект химиотерапии значительно улучшит общее состояние, может быть рекомендована комбинация гемцитабина** и пав-наклитаксела [25, 27, 28].

Пациенты с мутацией в гене BRCA1 или BRCA2, а также пациенты, семейный анамнез которых отягощен наличием двух или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком молочной железы, яичников или поджелудочной железы, нуждаются в применении комбинации FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина** с производным платины (с цисплатином**, карбоплатином** или оксалиплатином**) [29].

В случае неудовлетворения вышеперечисленным критериям рекомендуется монокимиотерапия гемцитабином** [26]. Пациентам в тяжелом состоянии проведение химиотерапии не рекомендуется; в этом случае следует проводить только симптоматическую терапию [7].

Комбинация гемцитабина и эрлотиниба не рекомендуется для применения при раке поджелудочной железы. Добавление эрлотиниба к гемцитабину по данным рандомизированного исследования продемонстрировало минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности [30].

Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает изначальную модификацию данного режима, которая может включать один или несколько нижеперечисленных вариантов [25]:

- первичная профилактика нейтропении гранулоцитарным колониестимулирующим фактором;
- редукция дозы болюсного (до 320 мг/м² или полная отмена) и инфузионного (до 2000 мг/м²) введения 5-фторурацила;
- редукция дозы иринотекана (до 165 мг/м²);
- редукция дозы оксалиплатина (до 65 мг/м²).
- Пациентам, получавшим химиотерапию ранее по поводу рака поджелудочной железы, в случае прогрессирования опухолевого процесса рекомендуется лечение по той же схеме, если период от окончания предыдущего лечения до прогрессирования

заболевания составил более 6 месяцев. Если этот период составил менее 6 месяцев, рекомендуется назначить химиотерапию другими препаратами (таблица 5) [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: отдельные пациенты, получавшие химиотерапию ранее, могут получить пользу от химиотерапии второй линии, если их общее состояние позволяет ее перенести. Рекомендуемые режимы химиотерапии II линии при раке поджелудочной железы суммированы в таблице 5 [31-34].

Таблица 5. Химиотерапия II линии рака поджелудочной железы

| Режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности) | Критерии отбора пациентов |
|---|--|
| <p><i>Nab-паклитаксел 100-125 мг/м² в/в капельно 30 минут + гемцитабин** 750-1000 мг/м² в/в капельно 30 минут в 1,8,15 дни 28-дневного цикла</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин и nab-паклитаксел; • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений. |
| <p><i>Гемцитабин** 750-1000 мг/м² в/в 1, 8 дни 21-дневного курса в сочетании с производным платины:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин** 60-75 мг/м² в/в 1 день, • Карбоплатин** AUC 4-5 в/в 1 день, • Оксалиплатин** 100-130 мг/м² в/в 1 день. | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин и производное платины; • Статус ECOG 0-2; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Наличие герминальной или соматической мутации BRCA или наличие 2 или более родственников 1-3 степени родства, страдавших раком яичников, раком молочной железы или раком поджелудочной железы |

| | |
|---|---|
| <p>Гемцитабин** 750-1000 мг/м² в/в 1,8,15 дни 28-дневного курса</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее не использовался гемцитабин; • ECOG 1-2; • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы. |
| <p>mFOLFIRINOX (оксалиплатин** 60-85 мг/м² в/в 120 мин, иринотекан** 165-180 мг/м² в/в 90 мин, лейковорин** 400 мг/м² в/в 120 мин, 5-фторурацил** 320-400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил** 2000-2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний; • Возможность установки центрального венозного доступа; • Возможность проведения двухсуточной инфузии 5-фторурацила с помощью инфузомата / инфузионной помпы • Возможность госпитализации в профильное учреждение при возникновении жизнеугрожающих осложнений. |
| <p>FOLFOX (оксалиплатин** 85 мг/м² в/в 120 мин, лейковорин** 400 мг/м² в/в 120 мин, 5-фторурацил** 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил** 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, интервал между циклами 14 дней);</p> <p>XELOX (оксалиплатин** 130 мг/м² в/в 120 мин в день 1, капецитабин** 2000 мг/м² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла);</p> <p>FOLFIRI.3 (иринотекан** 90 мг/м² в/в 60 мин в день 1, лейковорин** 400 мг/м² в/в 120 мин в день 1, 5-фторурацил** 2000 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, иринотекан** 90 мг/м² в/в 60 мин в</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Статус ECOG 0-1; • Общий билирубин <1,5 x верхняя граница нормы; • Отсутствие серьезных осложнений опухолевого процесса и сопутствующих заболеваний. |

| | |
|---|---|
| <p>день 3 после окончания инфузии 5-фторурацила**, интервал между циклами 14 дней);</p> <p>CAPIRI (иринотекан** 200 мг/м² в/в 90 мин в день 1, капецитабин** 1600 мг/м² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла).</p> | |
| <p>Капецитабин** 2000-2500 мг/м² внутрь 1-14 дни 21-дневного цикла;</p> <p>5-фторурацил** 425 мг/м² в/в струйно + лейковорин** 20 мг/м² в/в струйно 1-5 дни 28-дневного цикла</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Ранее использовался гемцитабин; • Статус ECOG 2; • Общий билирубин <3 x верхняя граница нормы. |

3.3 Симптоматическая терапия

- Выполнение желчеразгрузочной операции при механической желтухе рекомендуется при активном холангите, уровне общего билирубина более 250 мкмоль/л, а также при невозможности выполнения хирургического лечения в ближайшие 2 недели [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: *пациенты с механической желтухой нуждаются в выполнении билиодигестивных вмешательств, если планируется начало лечения с консервативного этапа. Гипербилирубинемия существенно не повышает риск серьезных послеоперационных осложнений, а желчеразгрузочные операции значительно и часто необоснованно отдалают радикальное хирургическое лечение.*

- Пациентам с высокой тонкокишечной непроходимостью, вызванной сдавлением и/или инфильтрацией опухолью пилорического отдела желудка или тонкой кишки, рекомендуется неотложное разрешение данного осложнения в виде стентирования или формирования обходных анастомозов, если планируется начало лечения с консервативного этапа [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIa)

- При наличии выраженного болевого синдрома и невозможности выполнения радикальной операции рекомендуется выполнение блокады чревного сплетения или паллиативной лучевой терапии [39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств IIb)

Комментарий: блокада чревного сплетения выполняется чрескожно или эндоскопически. В качестве альтернативы с обезболивающей целью может быть применена лучевая терапия: как стереотаксический курс (РОД 5 - 6 Гр, 5 раз в неделю, СОД 25 – 30 Гр, в зависимости от объема облучения окружающих критических органов, с учетом их толерантности), так и конформная лучевая терапия (РОД 3 - 4 Гр, 5 раз в неделю, СОД 30 – 28 Гр соответственно). Пациент также должен получать те анальгетические препараты, которые обеспечивают стойкое купирование болевого синдрома.

- При лечении асцита рекомендуется выполнение лапароцентеза и применение диуретиков.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

4. Реабилитация

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств и/или химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

- Рекомендуется динамическое наблюдение после окончания лечения, подразумевающее визиты пациента каждые 12-16 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в последующем

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств IV)

Комментарий: не существует доказательств того, что активное наблюдение за пациентами после проведенного лечения и раннее выявление рецидива заболевания увеличивает продолжительность жизни. Поэтому допустимо проводить только сбор жалоб пациента и физикальный осмотр на регулярной основе. Однако быстрое ухудшение состояния при прогрессировании заболевания лимитирует перспективы использования современных режимов химиотерапии. Поэтому оптимальными являются визиты пациента каждые 12-16 недель в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев 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,

- *Анализ крови на онкомаркеры (СА19-9, РЭА) в случае их повышенных уровней на долечebном этапе, а также обций и биохимический анализы крови для оценки функции печени и почек.*

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
|----|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. | Выполнена морфологическая верификация диагноза до начала лечения, за исключением случаев экстренной хирургии и многократных безуспешных попыток биопсии | IV | C |
| 2. | Выполнено стадирование по TNM | Ia | A |
| 3. | Выполнена оценка резектабельности у пациентов с III стадией | Ia | A |
| 4. | Выполнено гистологическое исследование удаленного препарата, с указанием параметров в соответствии с рекомендациями (при проведении хирургического лечения) | IV | C |
| 5. | Отсутствие кровотечения в раннем послеоперационном периоде | IV | C |
| 6. | Выполнена консультация онколога после операции с определением тактики адьювантной терапии | Ia | A |
| 7. | Адьювантная химиотерапия начата в течение 12 недель после операции | IA | A |
| 8. | Выполнен 1 курс химиотерапии не позже 28 дней от выявления метастатической болезни | IV | C |

Список литературы

1. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2009 –V. 6, N 12. – P. 699-708.
2. Wolpin BM, Ng K, Bao Y, Kraft P, Stampfer MJ et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2012. – V. 21, N 1. – P. 82-91
3. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). // Ann Oncol. – 2012. – V. 23, N 11. – P. 2964-70.
4. Huang Y, Cai X, Qiu M et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. // Diabetologia. – 2014. – V. 57, N 11. – P. 2261-9.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г./ М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
6. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. // J Clin Oncol. – 2011. – V. 29. – P. 3457-3465
7. Tempero M., Malafa M., Al-Hawary M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. V. 2.2016. / Published online https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
8. Li JH, He R, Li YM et al. Endoscopic ultrasonography for tumor node staging and vascular invasion in pancreatic cancer: a meta-analysis. Dig Surg. – 2014. – V. 31, N 4-5. – P. 297-305
9. Agarwal B, Abu-Hamda E, Molke KL et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. // Am J Gastroenterol. – 2004. – 99, N 5. – P. 844-50.
10. Wyse JM, Carone M, Paquin SC et al. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. // J Clin Oncol. – 2011. – V. 29, N 26. – P. 3541-6
11. Farma JM, Santillan AA, Melis M et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. // Ann Surg Oncol. – 2008. –V. 15, N 9. – P. 2465-71.
12. Daly M., Pilarski R., Berry M. et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. V. 2.2017 / Published online https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
13. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. // JAMA – 2007. – N 297. – P.267-277
14. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Гепатопанкреатодуоденальная резекция - есть ли перспективы? // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. - №8. - С. 41-46.
15. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Поляков А.Н., Абиров К.А., Подлужный Д.В. Проксимальная и дистальная резекция поджелудочной железы с сохранением тела. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. - №2 - С. 70-73.

16. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Кудашкин Н.Е., Агафонова М.Г. Резекция сосудов в хирургии рака поджелудочной железы. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. - №3 – с. 21-32
17. Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy. // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – V. 13, N 8. – P. 1035-1046.
18. 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
19. 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.
20. Massucco P, Capussotti L, Magnino A et al. Pancreatic resections after chemoradiotherapy for locally advanced ductal adenocarcinoma: analysis of perioperative outcome and survival. // Ann Surg Oncol. – 2006. – V. 13, 9. – P. 1201-8.
21. Liao WC1, Chien KL, Lin YL et al. Adjuvant treatments for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. // Lancet Oncol. – 2013. – V. 14, N 11. – P. 1095-103.
22. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol. 2014 Feb 20;32(6):504-12
23. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F. et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA. 2012 Jul 11;308(2):147-56.
24. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006)
25. Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Системная лекарственная терапия метастатического рака поджелудочной железы. – Современная онкология. – 2016. – №1. – С. 20-24.
26. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. // J Clin Oncol. – 1997 – V. 15, N 6. – P. 2403-13.
27. Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. // N Engl J Med. – 2011. – V. 364, 19. – P. 1817-25.
28. Von Hoff D., Ervin T., Arena F. et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. // N Engl J Med – 2013. V. 369. – P. 1691-703.
29. Fogelman D., Sugar E.A., Oliver G. et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. // Cancer Chemother Pharmacol. – 2015. – V. 76, N 3. – P. 489-98.

30. 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 – V. 25, N 15. – P. 1960-6.
31. Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, et al. Oral capecitabine in gemcitabine-pretreated patients with advanced pancreatic cancer. // *Oncology* – 2007. – N. 73. – P. 221-7.
32. Novarino A, Satolli MA, Chiappino I, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as second-line treatment for advanced pancreatic cancer. // *Am J Clin Oncol* – 2009. – V. 32. – P. 44-8
33. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, et al. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. // *Cancer* – 2008. – N 113. – P. 2046-52
34. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemctabine and platinum-salts. // *World J Gastroenterol* – 2012. – N 18. – P. 4533-41
35. Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. // *N Engl J Med* – 2010. - N 362. – P. 129–137
36. Кудашкин Н.Е., Агафонова М.Г., Котельников А.Г., Патютко Ю.И. Стратегия радикального лечения опухолей периампулярной локализации, осложненных механической желтухой. // *Фарматека.* – 2012. - №8(241) - С. 77-81.
37. Maire F1, Hammel P, Ponsot P et al. Long-term outcome of biliary and duodenal stents in palliative treatment of patients with unresectable adenocarcinoma of the head of pancreas. // *Am J Gastroenterol.* – 2006. – V.101, N 4. – P. 735-42.
38. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof Gv et al. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. // *J Surg Oncol.* – 2007. – V. 96, N 5. – P. 389-96.
39. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. // *JAMA.* – 2004. – V. 291, N 9. – P. 1092-9.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Алиева С.Б., к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиологического НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Гладков О.А., профессор, д.м.н., ООО "ЭВИМЕД", Челябинск

Загайнов В.Е., д.м.н., главный специалист по хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней ГБОУ ВПО НижГМА, Приволжский Округной медицинский центр ФМБА России (ПОМЦ), Нижний Новгород

Кудашкин Н.Е., к.м.н., научный сотрудник отделения хирургического N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Патютко Ю.И., профессор д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Подлужный Д.В., к.м.н., заведующий отделением хирургическим N7 опухолей печени и поджелудочной железы ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Покатаев И.А., к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Трякин А.А., д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Конфликта интересов нет.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врачи –онкологи;
Врачи-хирурги;
Врачи-радиологи;
Врачи-химиотерапевты;
Врачи-генетики;
Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в

РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

| Уровни достоверности доказательств | Описание |
|------------------------------------|---|
| Ia | Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований |
| Ib | Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном |
| IIa | Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании |
| IIb | Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном |
| III | Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль |
| IV | Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов |

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

| Уровень убедительности рекомендации | Уровни достоверности доказательств | Описание |
|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| A | Ia, Ib | Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном |
| B | IIa, IIb, III | Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях |
| C | IV | Доказательность, основанная на мнении экспертов, |

| Уровень убедительности рекомендации | Уровни достоверности доказательств | Описание |
|---|--|---|
| | | на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества |

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

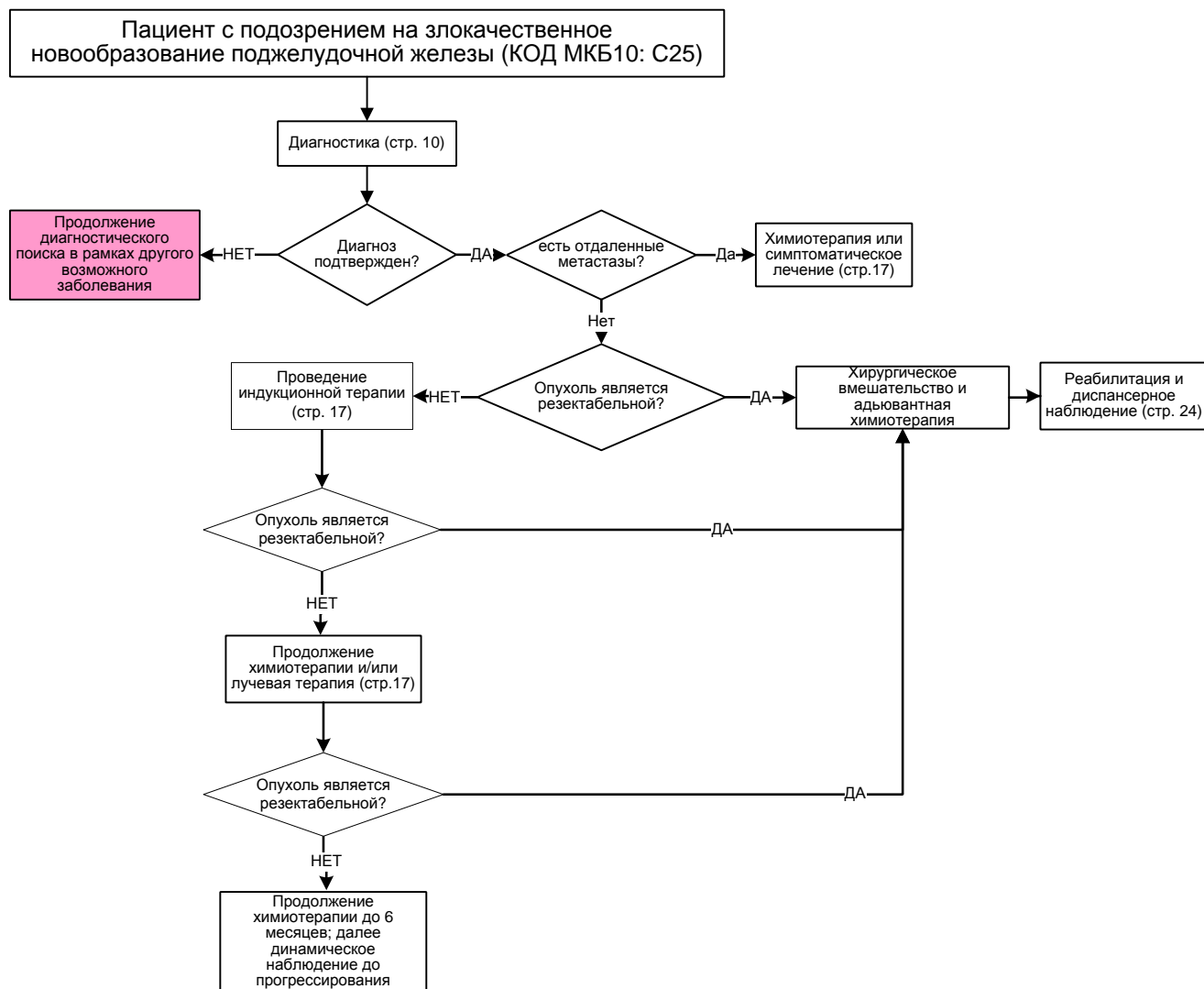
Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике

ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного раком поджелудочной железы



Приложение В. Информация для пациента

Рекомендации при осложнениях химиотерапии - связаться с химиотерапевтом.

1). При повышении температуры тела 38°C и выше:

- Начать прием антибиотиков: по рекомендации химиотерапевта

2). При стоматите.

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;

- Обрабатывать полость рта по рекомендации химиотерапевта

3). При диарее.

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку.

Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта

4). При тошноте.

- Принимать препараты по рекомендации химиотерапевта