

# РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

W. Hartwig, M. W. Büchler

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Статья опубликована в журнале Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 41–52.

## Ключевые слова

**диагностика, мультимодальная терапия, паллиативная терапия, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, хирургическое лечение**

**Основная идея.** Для улучшения исхода заболевания у пациентов с раком поджелудочной железы (ПЖ) важен междисциплинарный мультимодальный подход к лечению.

**Практическое применение.** Для оценки операбельности опухоли успешно используются методы визуализации (например, мультисрезовая компьютерная томография с контрастным усилением). Вопрос о необходимости предоперационной биопсии при локализованных операбельных опухолях без метастазов остается спорным. Важными прогностическими параметрами являются размеры опухоли, прорастание ее в окружающие ткани, наличие регионарных (в лимфатические узлы) и отдаленных метастазов. Для определения стадии опухоли и прогноза используются различные классификации, основанные на системе TNM. Наличие отдаленных метастазов указывает на неоперабельность опухолей, требующих химиотерапии в качестве лечения первого ряда. Определение «относительно операбельных» опухолей до сих пор обсуждается, хотя оно было недавно предложено в совместном заключении экспертов. Согласно рекомендаций Международной исследовательской группы по хирургии ПЖ (ISGPS) при панкреатодуоденэктомии рекомендуется стандартная лимфаденэктомия. Во всех случаях протоковой аденокарциномы ПЖ используется адъювантная химиотерапия с последующей полной резекцией опухоли. Однако достоинства адъювантной химиолучевой, иммунохимиолучевой или неоадъювантной терапии обсуждаются. Для паллиативного лечения широко используется монотерапия гемцитабином (как альтернатива для небольшой части пациентов согласно протоколу FOLFIRINOX).

### Введение

Несмотря на достижения в лечении рака, протоковая аденокарцинома ПЖ остается одной из самых агрессивных опухолей и наиболее частой причиной смерти в структуре онкологических заболеваний в странах Европейского Союза и Соединенных Штатах [19, 56]. В то время как общий показатель 5-летней выживаемости составляет около 5%, хирургия остается единственной потенциальной надеждой на излечение. У пациентов, подвергшихся комплексной терапии после резекции, 5-летняя выживаемость увеличивается и составляет более 20% [3, 4]. Ввиду того, что хирургия ПЖ в настоящее время хорошо развита и в специализированных центрах является относительно безопасным вмешательством, полная резекция опухоли в сочетании с ее прогностически благоприятными маркерами считается наиболее важным параметром для долгосрочного выживания [11, 41, 42].

Различают операбельный, относительно операбельный, локально распространенный неоперабельный и метастатический рак ПЖ [38]. В лечении операбельных и относительно операбельных опухолей основной является хирургия в мультимодальных условиях. В небольших рандомизированных контролируемых исследованиях получены некоторые доказательства того, что резекция локально инвазивного рака ПЖ (включает стадии IIА и IIВ согласно Американскому объединенному комитету по изучению рака (AJCC) и Международному союзу борьбы с раком (UICC)), а также опухолей, вовлекающих мезентериальные вены, увеличивает длительную выживаемость по сравнению с химиолучевой терапией [53] или наложением паллиативного гастробилиарного анастомоза [34], хотя сравнительных данных все же недостаточно. Ранняя диагностика рака ПЖ в сочетании с точным определением стадии имеет первостепенное значение для выбора адекватной комплексной терапии. В данном обзоре обобщены имеющиеся данные о диагностике, определении стадии рака ПЖ, выборе терапии и подчеркнуты остающиеся спорными вопросы. Некоторые разделы данного обзора публиковались ранее с более детальным анализом результатов хирургического лечения рака ПЖ и терапии поздних стадий заболевания [5, 26].

### Диагностика

#### Методы визуализации

Небольшие размеры опухоли являются наиболее значимым благоприятным прогностическим фактором при раке ПЖ, а методики высококачественной визуализации играют решающую роль в диагностике панкреатических опухолей. В большинстве случаев сам диагноз и операбельность опухоли адекватно оцениваются с помощью одного метода поперечной визуализации, а современной высокотехничной методикой является контрастная мультисрезовая компьютерная томография (КТ) с возможностью волюметрической обработки данных [38, 49]. Сканирование выполняется в артериальную и венозную фазы. Артериальная фаза позволяет оценить контрастирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, в то время как верхняя мезентериальная, портальная и селезеночная вены и сама ПЖ хорошо контрастируются в венозную фазу. Кроме того, последняя фаза является оптимальной для выявления метастазов в печени. Методом выбора визуализации патологии ПЖ является гидро-КТ, которая заключается в растяжении желудка и двенадцатиперстной кишки путем введения 1,0–1,5 литров воды в качестве негативного контрастного вещества под

лекарственно-индуцированной гипотензией после введения Бускопана. Магнитно-резонансная томография, в том числе холангиография, имеет преимущества в дифференциации кистозных новообразований ПЖ, но не дает информации относительно операбельности опухолей. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) дополняет другие методы визуализации ценной информацией относительно стадии заболевания и имеет преимущества в диагностике опухолей малых размеров. В настоящее время эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография или фтор-18-фтордезоксиглюкозная позитронно-эмиссионная томография в качестве рутинных методов диагностики не рекомендуются [38, 49].

#### Биопсия опухолей

При потенциально операбельных опухолях вопрос о необходимости предоперационной биопсии при подозрении на рак ПЖ остается спорным. Мнения широко варьируют: от обязательного гистологического подтверждения рака перед хирургическим вмешательством для предотвращения ненужных операций и снижения расходов [13, 21, 60] до морфологического исследования даже при минимальных подозрениях на злокачественность для минимизирования задержки хирургического лечения и предотвращения метастазирования опухоли вследствие биопсии [23, 31, 54, 58]. Гистологическое подтверждение необходимо у тех пациентов, у которых опухоль считается неоперабельной или у тех, кому по медицинским показаниям не может быть выполнено оперативное лечение, в отличие от операбельных опухолей. В рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN) при аденокарциноме ПЖ настоятельно рекомендуется всем пациентам с неоперабельным раком подтверждать диагноз до начала нехирургических методов лечения [37]. В связи с более легкой доступностью, высокой репрезентативностью материала и предположительно более низкой или сопоставимой частотой осложнений, в случае верифицированной распространенной опухоли с метастазами преимущественно следует проводить биопсию внепанкреатических метастазов [45, 61]. Для подтверждения диагноза при локально распространенном заболевании, в случае необходимости неoadьювантной терапии, наилучшим методом остается тонкоигльная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем эндо-УЗИ [38, 49].

В последних мета-анализах показано, что чувствительность ТАБ под контролем эндо-УЗИ в диагностике солидных образований ПЖ составляет 86,8%, а специфичность — 95,8% [22]. Чувствительность повышалась при использовании иглы диаметром 25G, по сравнению с иглой 22G [15]. Для кистозных поражений данные относительно точности ТАБ под контролем эндо-УЗИ несколько хуже. Для цитологического исследования чувствительность составила 54%, а для определения раково-эмбрионального антигена в содержимом кисты — 63% [17]. На основании этих данных предоперационная биопсия не может быть рекомендована пациентам с операбельным новообразованием ПЖ. Неточность и высокий уровень ложноотрицательных результатов биопсии, риск ее осложнений в виде диссеминации опухоли или задержка оперативного лечения, а также отсутствие доказательств того, что предоперационная биопсия может изменить тактику ведения пациента, указывают на нецелесообразность выполнения этой процедуры у пациентов с операбельными опухолями [47].

#### **Определение стадии опухоли**

##### Определение стадии по системе TNM

Для обозначения локального и системного поражения при аденокарциноме ПЖ используется

классификация TNM. Известно, что размеры опухоли и ее прорастание в близлежащие ткани, метастазирование в лимфатические узлы и в отдаленные органы имеют значение для прогноза заболевания. AJCC и UICC на основе классификации TNM разработали систему определения стадии опухоли для прогнозирования исхода заболевания [6, 59]. В табл. 1 представлена классификация TNM и система определения стадии рака ПЖ по AJCC/UICC, а также данные о средней и 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания. Другие прогностические параметры, которые не вошли в рекомендованную AJCC/UICC систему определения стадии рака ПЖ, включают степень дифференцировки опухолевых клеток, клиренс опухоли при хирургической резекции и перинеуральную или лимфоваскулярную инвазии. Ввиду различного прогноза в зависимости от стадии опухоли по рекомендованной AJCC/UICC системе, было предложено использовать прогностические оценки и номограммы, которые могут повлиять на принятие решений во время и после оперативного лечения [41, 51].

##### Опухолевые маркеры

Многими авторами для выбора тактики ведения пациента с раком ПЖ (хирургическое или нехирургическое лечение) рекомендуется исследование опухолевых маркеров. В настоящее время наилучшим маркером является СА 19-9, что связано с его повышенной секрецией у 75–80% пациентов с раком ПЖ. Другие опухолевые маркеры не получили широкого применения в рутинной терапии рака ПЖ. Уровни СА 19-9 до и после резекции дают важную информацию для определения злокачественности, операбельности и прогноза при раке ПЖ. Показатели операбельности и выживаемости при повышении уровня СА 19-9 прогрессивно снижаются; наихудший прогноз наблюдается у пациентов с предоперационным уровнем СА 19-9 более 1000 Ед/мл или при раннем повышении его уровня после операции [8, 46, 50]. Однако в настоящее время остается неясным, указывает ли чрезмерное повышение уровня СА 19-9 на недиагностированное диссеминированное заболевание, требующее более детального обследования, а также может ли неoadьювантная терапия помочь в выборе пациентов, которым показана радикальная резекция [55]. Кроме того, постоянно высокий уровень СА 19-9 после резекции позволяет отбирать пациентов для стандартной адьювантной терапии.

##### **Хирургическое лечение**

Помимо благоприятных характеристик опухоли выполнение ее тотальной резекции, вероятно, является наиболее актуальным прогностическим фактором у пациентов с раком ПЖ. Данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали хирургические и нехирургические методы лечения, ограничены из-за этических проблем. Тем не менее, в многоцентровом исследовании, в котором сравнивали резекцию и химиолучевую терапию в лечении локально инвазивного операбельного рака ПЖ (стадии IIА и IIВ по AJCC/UICC), показаны несмотря на досрочное прекращение работы значительно лучшие результаты в группе хирургического лечения [53]. Кроме того, в небольшом рандомизированном исследовании показана более длительная выживаемость при применении одноблочковой спленопанкреатодуоденэктомии по сравнению с паллиативным наложением гастробилиарного анастомоза у пациентов с прорастающим в портально-мезентериальную венозную систему раком ПЖ [34]. Расширение



зоны хирургического вмешательства при лечении аденокарциномы ПЖ остается основным спорным вопросом.

#### Операбельность опухолей

Широко распространено мнение, что локализованные опухоли ПЖ без метастазирования и без прорастания в мезентериальные вены и основные висцеральные артерии (стадии I и II по AJCC/UICC) являются первично резектабельными (табл. 1) [38, 49]. И наоборот, наличие отдаленных метастазов (стадия IV по AJCC/UICC) указывает на неоперабельность заболевания и необходимость химиотерапии в качестве лечения первого ряда. Циркулярное вовлечение чревного ствола, печеночной артерии или верхней мезентериальной артерии с предполагаемой инфильтрацией артерий в большинстве случаев является неоперабельным состоянием (T4 или стадия III по AJCC/UICC). В настоящее время есть множество определений «относительной операбельности» (табл. 2) [49]. Однако, хирурги, оперирующие рак ПЖ, ввиду растущего опыта сосудистой хирургии все реже считают вовлечение сосудов критерием неоперабельности рака (рис. 1). В особенности вовлечение верхней мезентериальной или портальной вен, даже при циркулярном поражении или окклюзии, позволяет в большинстве случаев осуществить первичную резекцию и реконструкцию конец-в-конец при наличии соответствующего сосуда проксимально и дистально по отношению к вовлеченному сосуду [9, 40].

#### Лимфаденэктомия

Во многих исследованиях, включая большой популяционный анализ, показано негативное прогностическое значение вовлечения лимфатических узлов при раке ПЖ [25]. Состояние лимфатических узлов при заболевании на стадии N0 и соотношение вовлеченных лимфатических узлов при заболевании на стадии N1 является наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость. В различных сравнительных исследованиях и четырех рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалось влияние расширенной лимфаденэктомии с диссекцией мягких тканей брюшинного пространства на показатели выживаемости. В недавнем мета-анализе [10, 57] не показано преимуществ расширенной лимфаденэктомии на показатели общей выживаемости, но отмечена тенденция к замедлению эвакуации из желудка. Следовательно, именно стандартная, а не расширенная лимфаденэктомия должна рассматриваться как метод выбора при панкреатодуоденэктомии. В недавнем определении консенсуса ISGPS представлены характеристики лимфатических узлов, которые должны быть включены в стандартную лимфаденэктомию при резекции головки ПЖ или дистальной панкреатотомии [14].

#### Сосудистая и мультивисцеральная резекция

Опухоли головки и тела ПЖ располагаются очень близко по отношению к главным висцеральным сосудам, и инфильтрация порто-мезентериальной вены и верхней мезентериальной артерии или чревного ствола наблюдается часто при локально распространенных опухолях. В то время как инфильтрация вен согласно классификации TNM включена в категорию T3, инфильтрация мезентериальной артерии или чревного ствола считается прогностически неблагоприятной стадией T4 или стадией III согласно классификации AJCC/UICC и ввиду хирургической сложности и плохой выживаемости обычно расценивается как неоперабельная (табл. 1). Кроме того, с плохой выживаемостью ассоциирована инфильтрация селезеночной артерии при раке тела и хвоста ПЖ. В проведенном мета-анализе ретроспективных когортных исследований было показано, что резекция артерий у пациентов, перенесших панкреатэктомию,

связана со значительными осложнениями, высокой смертностью и низкими показателями долгосрочного выживания. Однако, эти показатели были существенно лучше по сравнению с пациентами, которым для лечения локально распространенного рака ПЖ резекция не выполнялась [7]. В отличие от резекции артерий, которая, в общем, в настоящее время не рекомендуется, резекция порто-мезентериальной вены считается стандартной процедурой в крупных панкреатологических центрах. В двух недавних мета-анализах, которые включали 1458 и 2247 пациентов, подвергшихся панкреатодуоденэктомии и панкреатэктомии соответственно, не было показано различий в показателях осложнений, смертности или 5-летней общей выживаемости при резекции вен и без нее [9, 40]. Эти данные подтверждают, что опыт в сосудистой хирургии является главным условием в хирургии ПЖ. В специализированных центрах при локально распространенных опухолях также возможна мультивисцеральная резекция [35, 36]. Долгосрочные результаты сопоставимы с соответствующими результатами стандартных панкреатэктоми, но увеличение показателей осложнений во время операции требует более тщательного послеоперационного наблюдения за пациентами.

#### **Мультимодальное лечение**

##### Адьювантная терапия

Рак ПЖ характеризуется высоким метастатическим потенциалом с возможным системным распространением при прогрессировании болезни. Подозрение на сохранение опухолевых клеток после резекции ПЖ является показанием к комплексной терапии. Адьювантная терапия развилась настолько, что теперь играет неотъемлемую роль в лечении рака ПЖ. Европейская Исследовательская группа по изучению рака ПЖ (ESPAC) сообщила о достоверном увеличении показателей средней и 5-летней общей выживаемости при применении адьювантного лечения фторурацилом и фолиевой кислотой после R0/R1 резекции по сравнению с пациентами, подвергшихся только оперативному лечению [2]. Эти преимущества в показателях выживаемости также описаны в сводных данных из исследований ESPAC-1 и ESPAC-3 [1]. Совсем недавно в исследованиях терапии гемцитабином с долгосрочным последующим наблюдением, проводимых группами ученых CONKO-001 и Asian JSPAC-02, было подтверждено значительное увеличение показателей выживаемости без признаков рецидива заболевания, средней и 5-летней общей выживаемости по сравнению с больными, подвергшимися только хирургическому лечению [4, 12, 52]. При сравнении терапии фторурацилом и фолиевой кислотой с лечением гемцитабином не было обнаружено каких-либо различий в показателях выживаемости, но при применении гемцитабина отмечалось значительно меньше серьезных нежелательных явлений [3]. По результатам мультивариантного анализа для прогностических переменных адьювантная терапия была эффективна как при протоковой аденокарциноме ПЖ, так и после резекций периампулярных аденокарцином [16]. В целом, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях данные четко указывают на улучшение результатов хирургического лечения при дополнении его адьювантной химиотерапией.

В отличие от химиотерапии преимущества адьювантной химиолучевой или иммунохимиолучевой терапии при раке ПЖ остаются спорными, несмотря на их широкое применение в США. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не показал положительного эффекта адьювантной химиолучевой терапии [28, 32]. В подгруппе пациентов с

резекцией R1 были получены противоречивые результаты [28, 32]. Химиолучевая терапия оказалась более токсичной и менее эффективной по сравнению с монотерапией гемцитабином при локально распространенном неоперабельном раке ПЖ [44]. В недавнем рандомизированном исследовании адьювантной химиолучевой терапии с дополнением ее интерфероном- $\alpha$  в фазу III были получены сходные показатели выживаемости, но чрезвычайно высокие показатели частоты токсичности 3 и 4 степени (у 85% пациентов) по сравнению с пациентами, получавшими фторурацил и фолиевую кислоту [39]. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором оценивали результаты резекции аденокарциномы ПЖ, было показано, что наилучшие на сегодняшний день показатели средней выживаемости составили 26,5–28,5 месяцев у пациентов после хирургического лечения с довольно агрессивной диссекцией мягких тканей.

#### Неoadьювантная терапия

Роль неoadьювантной терапии при раке ПЖ изучена меньше, и доказательства ее пользы получены в I/II фазах исследований и ретроспективных анализах. Существует двойное обоснование неoadьювантной терапии. Во-первых, локальные неоперабельные или «относительно операбельные» опухоли, инфильтрирующие верхнюю мезентериальную артерию и/или чревный ствол или порто-мезентериальные вены могут быть уменьшены в размерах или распространенности перед последующей резекцией. С целью уменьшения размеров опухоли локальное облучение является основным элементом неoadьювантной терапии. Во-вторых, недиагностированные на момент первичного обследования метастазы подвергаться адекватному лечению химиотерапевтическим компонентом неoadьювантной терапии. Путем разделения прогрессирующего и не прогрессирующего течения заболевания неoadьювантная терапия может помочь в отборе пациентов с благоприятной биологией опухоли, которым наиболее показана хирургическая резекция. Путем отбора пациентов с неблагоприятной биологией опухоли и прогрессирующим заболеванием исключаются осложнения от ненужного хирургического вмешательства.

В систематических обзорах и мета-анализах показано, что около трети опухолей, определенных первоначально как неоперабельные, после неoadьювантной химиолучевой терапии становились операбельными с меньшей инвазией [48]. У пациентов, получающих неoadьювантную химиолучевую терапию, может наблюдаться более высокий риск осложнений во время операций, но нет негативного воздействия на общую выживаемость, что сопоставимо с таковыми показателями у пациентов, которые с самого начала были определены как неоперабельные. Тем не менее, качество имеющихся в настоящее время данных оставляет желать лучшего и подвержено влиянию систематической ошибки, и не вполне ясно, каким пациентам неoadьювантная химиолучевая терапия показана прежде всего. Очевидно, что у ответчиков есть шанс на выздоровление после тотальной резекции. В группе пациентов с изначально определенной как операбельной опухолью показатели резекции и выживаемости после неoadьювантной терапии сопоставимы с таковыми у пациентов с первично резецируемой опухолью после адьювантной терапии [48]. Сопровождаемая токсичностью 3–4 степени неoadьювантная химиолучевая терапия не может рассматриваться в качестве стандарта у пациентов с первично резецируемой опухолью [38].

Наиболее серьезной проблемой исследований и мета-анализов неoadьювантной терапии при локально распространенном заболевании является отсутствие

общепринятого определения операбельности или относительной операбельности. Крайне необходимы исследования III фазы у пациентов с четко определенными локально неоперабельными или относительно операбельными опухолями и получающих самые современные схемы химиолучевой терапии, состоящих из индукционной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии. Значение неoadьювантной схемы FOLFIRINOX, которая все чаще используется как паллиативная после доказательства высокой эффективности [20], еще предстоит изучить в контролируемых исследованиях.

#### Паллиативное лечение

Паллиативная химиотерапия является стандартом лечения для пациентов с метастатическим раком ПЖ или с локально распространенным заболеванием, не подлежащим хирургическому лечению. Монотерапия гемцитабином показала преимущества относительно выживаемости и контроля боли и общего состояния пациентов по Kamofsky по сравнению с 5-флуороурацилом и является терапевтическим стандартом в течение многих лет [27]. Затем в мета-анализах и рандомизированных контролируемых исследованиях были показаны некоторые преимущества в показателях выживаемости при применении комбинаций гемцитабина с платиновыми производными, капецитабином или ингибитором тирозинкиназы — эрлотинибом [18, 33, 43]. Согласно последним данным, при комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX отмечаются значительно более высокие показатели ответа и общей выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабином [20]. Несмотря на рост количества тяжелых побочных эффектов, детальный анализ показал, что терапия по схеме FOLFIRINOX значительно повышает качество жизни пациентов [24]. Однако протокол FOLFIRINOX является вариантом лечения только для ограниченного числа пациентов, у которых общее состояние удовлетворительное, относительно низкий уровень билирубина, без нарушения функций костного мозга и почек и серьезных заболеваний сердца в анамнезе. Хирургические вмешательства (например, процедуры наложения анастомозов) в паллиативных условиях играют незначительную роль [5].

Перевод Л. А. Ярошенко,  
редактирование доц. О. А. Голубовой,  
проф. Н. Б. Губергриц, доц. П. Г. Фоменко

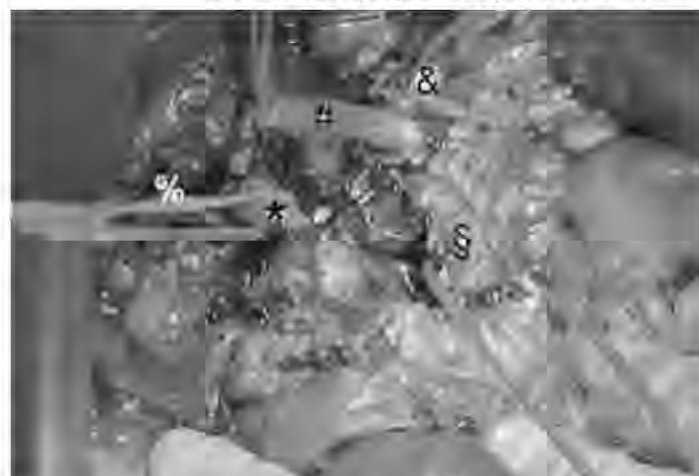


Рис. 1. Интраоперационные результаты после резекции относительно операбельной опухоли. Выполнена тотальная панкреатэктомия, включая резекцию поперечноободочной кишки и расширенную диссекцию мягких тканей вокруг верхней мезентериальной артерии и чревного ствола. Место операции до реконструкции при помощи гепатоено- и гастроэностомы. Примечания: # — общая печеночная артерия, § — верхняя мезентериальная артерия, & — левая желудочная артерия, \* — порто-мезентериальная вена после сегментарной резекции и анастомоза бок-в-бок, % — бульбожелезный зажим на желчном протоке для временной окклюзии.



**Определение стадии аденокарциномы ПЖ по классификации TNM  
(по W. Hartwig et al. [26])**

Классификация TNM			
<i>T — первичная опухоль:</i>			
TX	Первичная опухоль не может быть оценена		
T0	Нет доказательств наличия первичной опухоли		
Tis	Карцинома in situ		
T1	Опухоль расположена в пределах ПЖ; диаметр ≤2 см		
T2	Опухоль расположена в пределах ПЖ; диаметр >2 см		
T3	Опухоль прорастает за пределы ПЖ, нет вовлечения чревного ствола или верхней мезентериальной артерии		
T4	Опухоль прорастает чревный ствол или верхнюю мезентериальную артерию		
<i>N — регионарные лимфатические узлы:</i>			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены		
N0	Метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют		
N1	Имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы		
<i>M — отдаленные метастазы:</i>			
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют		
M1	Имеются отдаленные метастазы		
Определение стадии по системе UICC и данные о выживаемости пациентов			
Стадии	Операбельность	Средняя выживаемость, месяцы	5-летняя выживаемость, %
0 (Tis, N0, M0)	Карцинома in situ, операбельная	Данных нет	Данных нет
IA (T1, N0, M0)	Локализованная, операбельная	24–42	31–39
IB (T2, N0, M0)	Локализованная, операбельная	20–26	22–27
IIA (T3, N0, M0)	Локально инвазивная, операбельная; относительно операбельная при распространенной T3	15–30	16–25
IIB (T1–3, N1, M0)	Локально инвазивная, операбельная; относительно операбельная при распространенной T3	12–21	8–10
III (T4, любой N, M0)	Локально распространенная; относительно операбельная; неоперабельная	11–14	0–7
IV (любой T, любой N, M1)	Наличие отдаленных метастазов; паллиативная	5–12	0–4

Примечание: показатели выживаемости пациентов с операбельной аденокарциномой ПЖ взяты из литературы [29, 30, 41, 62].

Таблица 2

**Операбельный и относительно операбельный рак ПЖ согласно консенсусу AHPBA/SSO/SSAT [49]**

Опухоли, считающиеся локализованными и операбельными, должны иметь следующие характеристики:	
a	Отсутствуют отдаленные метастазы
b	Нет рентгенологических доказательств связи с верхней мезентериальной и портальной венами, их деформации, опухолевого тромбоза или циркулярного поражения
c	Наличие свободных жировых пространств вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхней мезентериальной вены,
Опухоли, считающиеся относительно операбельными, имеют следующие характеристики:	
a	Отсутствуют отдаленные метастазы
b	Имеется связь с верхней мезентериальной/портальной венами с признаками прорастания опухолью с наличием или отсутствием ущемления вен и сужения их просвета, циркулярного поражения верхней мезентериальной/портальной вен, но без циркулярного поражения артерий, расположенных рядом, а также венозная окклюзия короткого сегмента вследствие опухолевого тромбоза или циркулярного поражения с наличием неповрежденного сосуда проксимально или дистально от области поражения, что позволяет выполнить безопасную резекцию или реконструкцию
c	Имеется циркулярное поражение гастродуоденальной артерии до печеночной артерии с повреждением короткого сегмента или четкая граница с печеночной артерией без распространения на чревный ствол
d	Наличие четкой границы между опухолью и верхней мезентериальной артерией, с вовлечением более половины диаметра сосуда

Примечания: AHPBA — Американская Ассоциация Гепатопанкреатобилиарной патологии, SSO — Общество хирургов-онкологов, SSAT — Общество абдоминальных хирургов.

## Литература

1. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer : composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, S. C. Tudur [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 100. — P. 246–250.
2. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial / J. P. Neoptolemos, J. A. Dunn, D. D. Stocken [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1576–1585.
3. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, C. Bassi [et al.] // *JAMA*. — 2010. — Vol. 304. — P. 1073–1081.
4. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial / H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 267–277.
5. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options / J. Wemer, S. E. Combs, C. Springfield [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 323–333.
6. AJCC Cancer Staging Manual / Eds. S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton [et al.]. — NY : Springer, 2010. — 718 p.
7. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer : a systematic review and meta-analysis / N. Mollberg, N. N. Rahbari, M. Koch [et al.] // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 254. — P. 882–893.
8. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy / W. Hartwig, O. Strobel, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 2188–2196.
9. Chua T. C. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer : a systematic review / T. C. Chua, A. Saxena // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — Vol. 14. — P. 1442–1452.
10. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy : a meta-analysis of 1909 patients / N. Iqbal, R. E. Lovegrove, H. S. Tilney [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 35. — P. 79–86.
11. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent / S. C. Mayo, H. Nathan, J. L. Cameron [et al.] // *Cancer*. — 2012. — Vol. 118. — P. 2674–2681.
12. CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). ASCO annual meeting proceedings (post-meeting edition) / P. Neuhaus, H. Riess, S. Post [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, Suppl. 15. — P. LBA4504.
13. A cost-minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer / V. K. Chen, M. R. Arguedas, M. L. Kilgore, M. A. Eloubeidi // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 2223–2234.
14. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma : a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / J. A. Tol, D. J. Gourna, C. Bassi [et al.] // *Surgery*. — 2014.
15. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions : a meta-analysis / M. F. Madhoun, S. B. Wani, A. Rastogi [et al.] // *Endoscopy*. — 2013. — Vol. 45. — P. 86–92.
16. 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 / J. P. Neoptolemos, M. J. Moore, T. F. Cox [et al.] // *JAMA*. — 2012. — Vol. 308. — P. 147–156.
17. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms : a meta-analysis / G. D. Thornton, M. J. McPhail, S. Nayagam [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 48–57.
18. 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 / M. J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1960–1966.
19. European cancer mortality predictions for the year 2012 / M. Malvezzi, P. Bertuccio, F. Levi [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1044–1052.
20. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer / T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1817–1825.
21. Harewood G. C. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma / G. C. Harewood, M. J. Wiersema // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2651–2656.
22. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? : a meta-analysis and systematic review / S. R. Puli, M. L. Bechtold, J. L. Buxbaum, M. A. Eloubeidi // *Pancreas*. — 2013. — Vol. 42. — P. 20–26.
23. Impact of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer / M. Cahn, K. Chang, P. Nguyen, J. Butler // *Am. J. Surg.* 1996. — Vol. 172. — P. 470–472.
24. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer : results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial / S. Gourgou-Bourgade, C. Bascoul-Mollefi, F. Desseigne [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 23–29.
25. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma : a large, population-based analysis / M. B. Slidell, D. C. Chang, J. L. Cameron [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 165–174.
26. Improvement of surgical results for pancreatic cancer / W. Hartwig, J. Wemer, D. Jäger [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 14. — P. e476–485.
27. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer : a randomized trial / H. A. Burris III, M. J. Moore, J. Andersen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2403–2413.
28. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer : meta-analysis of randomized controlled trials / G. Butturini, D. D. Stocken, M. N. Wente [et al.] // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 75–83.
29. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma : a stage-matched comparison of outcomes / N. Wasif, D. J. Bentrem, J. J. Farrell [et al.] // *Cancer*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3369–3377.
30. Isaji S. Classification of pancreatic cancer : comparison of Japanese and UICC classifications / S. Isaji, Y. Kawarada, S. Uemoto // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 28. — P. 231–234.
31. Kahl S. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses / S. Kahl, P. Malfertheiner // *Dig. Dis.* — 2004. — Vol. 22. — P. 26–31.
32. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer / D. D. Stocken, M. W. Büchler, C. Dervenis [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2005. — Vol. 92. — P. 1372–1381.



33. Meta-analysis of randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer / V. Heinemann, S. Boeck, A. Hünke // *BMC Cancer*. — 2008. — Vol. 8. — P. 82.
34. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion : a prospective randomized study / N. J. Lygidakis, G. Singh, E. Bardaxoglou [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2004. — Vol. 51. — P. 427–433.
35. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome / W. Hartwig, T. Hackert, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 81–87.
36. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors / C. M. Burdelski, M. Reeh, D. Bogoevski [et al.] // *World J. Surg.* — 2011. — Vol. 35. — P. 2756–2763.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network, 2006.
38. National Comprehensive Cancer Networks: Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines / M. A. Tempero, J. P. Amoletti, S. W. Behrman [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — Vol. 10. — P. 703–713.
39. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma / J. Schmidt, U. Abel, J. Debus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 4077–4083.
40. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer : a meta-analysis/ Y. Zhou, Z. Zhang, Y. Liu // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36. — P. 884–891.
41. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome / W. Hartwig, T. Hackert, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 254. — P. 311–319.
42. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a 'true' R0 resection? / I. T. Konstantinidis, A. L. Warshaw, J. N. Allen [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 257. — P. 731–736.
43. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer / D. Cunningham, I. Chau, D. D. Stocken [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2009. — Vol. 27. — P. 5513–5518.
44. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study / B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1592–1599.
45. Phillips V. M. Percutaneous hepatic biopsy in suspected pancreatic carcinoma / V. M. Phillips, D. R. Knopf, M. E. Bernardino // *J. Comput. Tomogr.* — 1984. — Vol. 8. — P. 307–310.
46. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation : a prospective validation by RTOG 9704 / A. C. Berger, M. Jr. Garcia, J. P. Hoffman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 5918–5922.
47. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas/ W. Hartwig, L. Schneider, M. K. Diener [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 5–20.
48. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages / S. Gillen, T. Schuster, V. Meyer Zum Büschenfelde // *PLoS Med.* — 2010. — Vol. 7. — P. e1000267.
49. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer : expert consensus statement/ M. P. Callery, K. J. Chang, E. K. Fishman [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 1727–1733.
50. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer / J. L. Humphris, D. K. Chang, A. L. Johns [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1713–1722.
51. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas / M. F. Brennan, M. W. Kattan, D. Klimstra, K. Conlon // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240. — P. 293–298.
52. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / H. Ueno, T. Kosuge, Y. Matsuyama [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 101. — P. 908–915.
53. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer / M. Imamura, R. Doi, T. Imaizumi [et al.] // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136. — P. 1003–1011.
54. Role of fine needle aspiration cytology and endoscopic biopsy in the preoperative assessment of pancreatic and peripancreatic malignancies / R. Nakamura, R. Machado, K. Amikura [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* 1994. — Vol. 16. — P. 17–21.
55. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation / M. H. Katz, G. R. Varadhachary, J. B. Fleming [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1794–1801.
56. Siegel R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — Vol. 62. — P. 10–29.
57. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / C. W. Michalski, J. Kleeff, M. N. Wente [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94. — P. 265–273.
58. Tillou A. Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed? / A. Tillou, M. R. Schwartz, P. H. J. Jordan // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20. — P. 283–286.
59. TNM Classification of Malignant Tumours / Eds. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. — 7th ed. — NY : Wiley-Blackwell, 2009. — 336 p.
60. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses : results of a multicenter study / M. Di Stasi, R. Lencioni, L. Salmi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1329–1333.
61. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications / J. Matsubara, T. Okusaka, C. Morizane [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 225–232.
62. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System : report from the National Cancer Database / K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, C. Y. Ko [et al.] // *Cancer*. — 2007. — Vol. 110. — P. 738–744.

УДК 616.37-006.6-07-08

**РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ,  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
И ЛЕЧЕНИЯ**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Статья опубликована в журнале  
Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52

**Ключевые слова:** диагностика, мультимодальная терапия, паллиативная терапия, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, хирургическое лечение

Рак ПЖ характеризуется зачастую поздней диагностикой и агрессивным ростом опухоли, что затрудняет применение большинства методов лечения. Целью данного обзора является обобщение имеющихся доказательств в отношении качественной диагностики и лечения операбельного и неоперабельного рака ПЖ.

Главную роль в лечении рака ПЖ играют хирургические методы в свете концепции мультимодальной терапии. Основной терапевтической целью является определение предраковых или ранних инвазивных состояний, что в сочетании с безопасной и адекватной онкологической хирургией (тотальная резекция опухоли) считается благоприятными прогностическими факторами у таких пациентов. Большинство аденокарцином ПЖ на момент постановки диагноза являются локально распространенными или имеют метастазы и требуют комбинированного лечения (хирургические методы и химиолучевая терапия) или паллиативной химиотерапии.

УДК 616.37-006.6-07-08

**РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:  
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ,  
ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ  
ТА ЛІКУВАННЯ**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Статья опубликована в журналі  
Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52.

**Ключові слова:** діагностика, мультимодальна терапія, паліативна терапія, протокова аденокарцинома підшлункової залози, хірургічне лікування

Рак ПЗ характеризується зазвичай пізньою діагностикою та агресивним зростанням пухлини, що ускладнює використання більшості методів лікування. Метою даного огляду є узагальнення наявних доказів стосовно якісної діагностики і лікування операбельного та неоперабельного раку ПЗ. Головні ролі у лікуванні раку ПЗ відіграють хірургічні методи у світлі концепції мультимодальної терапії. Основною терапевтичною метою є визначення передракових або ранніх інвазивних станів, що у поєднанні із безпечною і адекватною онкологічною хірургією (тотальна резекція пухлини) вважається сприятливими прогностичними факторами у таких пацієнтів. Більшість аденокарцином ПЗ на момент встановлення діагнозу локально розповсюджені або мають метастази і вимагають комбінованого лікування (хірургічні методи та хіміопротоменева терапія) або паліативної хіміотерапії.

**PANCREATIC CANCER:  
CURRENT OPTIONS FOR DIAGNOSIS,  
STAGING AND THERAPEUTIC  
MANAGEMENT**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Gastrointestinal Tumors. —  
2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52.

**Key words:** diagnostics, multimodal therapy, palliative therapy, pancreatic ductal adenocarcinoma, surgery

Pancreatic cancer is characterized by frequently delayed diagnosis and aggressive tumor growth which hampers most of the current treatment modalities. This review aims to summarize the available evidence about the diagnostic and therapeutic aspects of resectable and non-resectable pancreatic cancer therapy.

Embedded in the concept of multimodal therapy, surgery plays the central role in the treatment of pancreatic cancer. With advantageous tumor characteristics and complete tumor resection as the most relevant positive prognostic factors, the detection of premalignant or early invasive lesions combined with safe and oncologic adequate surgery is the major therapeutic aim. Most pancreatic adenocarcinomas are locally advanced or metastatic when diagnosed and need to be treated by the combination of surgery and (radio)chemotherapy or by palliative chemotherapy.