

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «07» марта 2019 года
Протокол №57

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код МКБ-10:

С 25.0	Рак поджелудочной железы
С 25.1	Рак тела поджелудочной железы
С 25.2	Рак хвоста поджелудочной железы

1.2 Дата разработки протокола: 2015 год (пересмотр 2018 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ЭРХПГ	–	эндоскопическая ретроградная холецисто панкреатография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
РКТ	–	рентгеновская компьютерная томография
МРТ	–	магнитно резонансная томография
АФП	–	альфафетопротеин
СА 19	–	карбогидратный антиген 19
РЭА	–	раковоэмбриональный антиген
ПБ	–	пункционная биопсия
ИГХ	–	иммуногистохимия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	–	позитронно эмиссионная томография
ГПДР	–	гастропанкреатодуоденальная резекция
ПЖ	–	поджелудочная железа
РОД	–	разовая очаговая доза
Гр	–	Грей
СОД	–	суммарно очаговая доза
МДГ	–	Мультидисциплинированная группа
НЭО	–	нейроэндокринные опухоли

1.4 Пользователи протокола: онкологи, хирурги, терапевты, ВОП.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

1.7 **Определение:** Рак поджелудочной железы – злокачественное новообразование поджелудочной железы [1].

1.8 Клиническая классификация

Злокачественные опухоли поджелудочной железы разделяются на (ВОЗ, 2017):

1. Эпителиальные:
 - а) Аденокарцинома
 - б) Плоскоклеточный рак.
 - в) Цистаденокарцинома
 - г) Ацинарный рак
 - д) Недифференцируемый рак.
2. Опухоли панкреатических островков
3. Неэпителиальные опухоли
4. Смешанные опухоли
5. Неклассифицируемые опухоли
6. Гемопозитические и лимфоидные опухоли
7. Метастатические опухоли

Международная классификация TNM:

Правила классификации

Классификация применима только для рака поджелудочной железы. Должно быть гистологическое, цитологическое подтверждение диагноза, заключение МДГ

Анатомические области

1. Головка поджелудочной железы
2. Тело поджелудочной железы
3. Хвост поджелудочной железы
4. Панкреатический проток

Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами для поджелудочной железы являются:

Верхние: кверху от головки и тела

Нижние: книзу от головки и тела

Передние: передние панкреатодуоденальные, пилорические и проксимальные мезентериальные

Задние: задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желчного протока и проксимальные мезентериальные

Селезеночные: в воротах селезенки и области хвоста поджелудочной железы.

Отдаленные метастазы наиболее часто локализуются в печени, параортальных и надключичных лимфоузлах слева (Вирхова).

Клиническая классификация TNM (ICD-O C25.0, 1, 2, 3,4)

T— Первичная опухоль

TX Первичная опухоль не может быть оценена

T0 Отсутствие данных о первичной опухоли

Tis Карцинома in situ*

T1 Опухоль не более 2 см в наибольшем измерении в пределах поджелудочной железы

T2 Опухоль более 2 см в наибольшем измерении в пределах поджелудочной железы

T3 Опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но не поражает чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

T4 Опухоль прорастает в чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию

* Tis также включает панкреатическую интраэпителиальную неоплазию III.

N — Региональные лимфатические узлы

NX Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

N0 Нет метастазов в региональных лимфатических узлах

N1 Есть метастазы в региональных лимфатических узлах

M — Отдаленные метастазы

M0 Нет отдаленных метастазов

M1 Есть отдаленные метастазы

IV. pTNM патогистологическая классификация

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G – гистопатологическая дифференцировка.

GX – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцируемый рак.

Группировка по стадиям:

СТАДИЯ 0	Tis	N0	M0
СТАДИЯ IA	T1	N0	M0
СТАДИЯ IB	T2	N0	M0
СТАДИЯ IIA	T3	N0	M0
СТАДИЯ IIB	T1-T3	N1	M0
СТАДИЯ III	T4	Nлюбая	M0
СТАДИЯ IV	Tлюбая	Nлюбая	M1

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Диагностические критерии

Жалобы и анамнез:

Характерными симптомами в клинической картине рака поджелудочной железы являются: боль, желтуха, кожный зуд, потеря массы тела, снижение аппетита, лихорадка.

Боль — самый частый симптом, наблюдается у 70–85% больных. Боль чаще всего возникает в результате прорастания или сдавления опухолью нервных стволов, реже она бывает вызвана закупоркой желчного или вирсунгова протока или перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита. При раке головки боль ощущается в правом подреберье или надчревной области, рак тела и хвоста характеризуется болью в левом подреберье и надчревной области, но может проявляться боевыми ощущениями и в правой подреберной области. Диффузному поражению свойственна разлитая боль в верхней половине живота. У некоторых больных боль остается локализованной в одном месте. У других — иррадирует в позвоночник или в межлопаточную область, реже — в правую лопатку. При опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом, возникает приступообразная опоясывающая боль.

Отмечено, что боль чаще появляется или усиливается в вечернее или ночное время, в положении больного на спине. После обильной и особенно жирной пищи, а также после приема алкоголя. Боль сильнее при раке тела железы, особенно при прорастании или сдавлении опухолью солнечного сплетения. При этом она становится чрезвычайно сильной, нестерпимой, может приобретать опоясывающий характер. Больные принимают вынужденное положение, наклоняют вперед позвоночник. Опираясь на спинку стула или перегибаясь через прижатую к животу подушку. Эта поза в виде «крючка» довольно характерна для больных запущенным раком поджелудочной железы.

Желтуха - наиболее яркий симптом рака головки поджелудочной железы. Встречается у 70–80% больных. Обусловлена прорастанием опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Изредка возникает при раке тела и хвоста, в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Первым симптомом заболевания желтуха бывает редко, чаще ей предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер. Развивается постепенно. Интенсивность ее неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, по цвету напоминающую пиво. Иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи

Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве рака поджелудочной железы зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже. Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Она обусловлена интоксикацией за счет развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи. Снижение аппетита встречается более чем у половины больных. Нередко возникает отвращение к жирной или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда — тошнотой и рвотой. Иногда наблюдается чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка — поносы. Стул обильный, серо-глинистого цвета с неприятным зловонным запахом, содержит большого количества жира.

Физикальное обследование:

Симптомы рака поджелудочной железы являются следствием трех клинических феноменов, обусловленных растущей опухолью: обтурации, компрессии и интоксикации.

Феномен компрессии проявляется болевыми ощущениями в результате прорастания или сдавления опухолью поджелудочной железы нервных стволов.

Феномен обтурации возникает, если растущая опухоль обтурирует общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку, панкреатический проток, сдавливает селезеночную ве-ну. Обтурация общего желчного протока ведет к появлению желчной гипертензии, с которой связано возникновение механической желтухи, кожного зуда, увеличение печени и желчного пузыря, появления обесцвеченного кала и темной окраски мочи. Желчная гипертензия является тяжелым патологическим состоянием, определяющим дальнейшую судьбу больного. Она приводит к нарушениям функции печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, обмена веществ, вызывает брадикардию, головную боль, апатию, повышенную раздражительность. Исходом длительной и интенсивной желтухи является печеночная и печеночно-почечная недостаточность, холемические кровотечения. Прорастание опухолью двенадцатиперстной кишки приводит к непроходимости. напоминающей по клинике стеноз привратника.

Феномен интоксикации проявляется похуданием, снижением аппетита и общей слабостью. Эти симптомы часто наблюдаются при раке поджелудочной железы, поскольку обусловлены не только влиянием самой опухоли, но и нарушением кишечного пищеварения.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови.
- Биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креатинин, билирубин, амилаза, трансаминазы, электролиты, глюкоза.
- Общий анализ мочи
- Кровь на онкомаркеры СА 19-9, РЭА.

Для опухоли, локализуемой в области головки поджелудочной железы, характерно развитие механической («подпеченочной») желтухи - лабораторные исследования обнаруживают гипербилирубинемия.

При раке тела и хвоста поджелудочной железы могут наблюдаться гипергликемия и глюкозурия (вследствие недостаточности инсулярного аппарата); Из лабораторных данных, кроме упомянутых выше, как правило, отмечается повышение СОЭ, нередко — анемизация, особенно выраженная при распаде опухоли и возникновении кровотечений, сравнительно часто определяются гипертромбоцитоз и лабораторные признаки гиперкоагуляции крови. Часто Содержание диастазы в крови и моче бывает повышено, в крови увеличено содержание щелочной фосфатазы.

Инструментальные исследования:

При подозрении на рак поджелудочной железы необходимо немедленно направить пациента на углубленное комплексное обследование. включающее ультразвуковое обследование, определение онкомаркеров, томография (КТ, МРТ), лапароскопическое исследование, ЭРХПГ, ангиография.

УЗИ органов брюшной полости – первичная диагностика образований поджелудочной железы.

Мультисрезная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием и магнитно-резонансная томография (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (MRCP) – сочетание этих методов позволяет диагностировать рак поджелудочной железы и получить

информацию о состоянии панкреатического протока и желчных протоков, оценить инвазию сосудов и определить метастазы (лимфатические узлы, печень, брюшная полость).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – имеет значение в диагностике обструкции панкреатического и желчных протоков.

При любой последовательности применения инструментальных методов исследований необходимо установить опухолевую природу изменений в поджелудочной железе и распространённость опухоли. При оценке распространённости важнейшим является изучение магистральных сосудов в области опухоли, поскольку именно инвазия магистральных сосудов часто является причиной нерезектабельности опухоли. Ангиографическому методу придаётся особое значение.

Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога (пациентам 50 лет и старше, так же пациентам моложе 50 лет при наличии кардиологического анамнеза или патологических изменений на ЭКГ);
- консультация невропатолога (при перенесенном ранее инсульте, черепно-мозговой травме)
- консультация нейрохирурга (при наличии метастазов в головной мозг, позвоночник);
- консультация торакального хирурга (при наличии метастазов в легких);
- консультация эндокринолога (при сахарном диабете).
- консультация гинеколога – при подозрении на инвазию женских половых органов.
- консультация уролога - при подозрении на инвазию мочевых органов.
- консультация сосудистого хирурга - при подозрении на инвазию крупных сосудов.

2.1 ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ (схема)

Схематично алгоритм действий можно представить следующим образом:

Клин. осмотр	УЗИ + РКТ (МРТ)
+	+
Лабор. анализы	<input type="checkbox"/> АФП, СА 19-9, РЭА и др. <input type="checkbox"/> Ангиография
+	+
Рентгеногр. легких	ПБ
	+
	Заключение МДГ

(УЗИ — ультразвуковое исследование, РКТ — рентгеновская компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, АФП — альфафетопротеин, СА 19-9 — карбогидратный антиген 19-9, РЭА — раковоэмбриональный антиген, ПБ — пункционная биопсия, заключение Мультидисциплинарной группы).

2.2 Дифференциальный диагноз:

Чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику при механической (подпеченочной) желтухе между опухолью головки поджелудочной железы, сдавливающей и прорастающей общий желчный проток, и желчным камнем, вызвавшим его обтурацию. Классическим дифференциально-диагностическим признаком является симптом Курвуазье: он обычно положителен при **раке поджелудочной железы** и отрицателен при закупорке камнем холедоха. При желчнокаменной болезни обтурация камнем общего желчного протока и желтуха возникают после тяжелого приступа желчной колики, что нехарактерно для **рака поджелудочной железы**.

Рак фатерова соска протекает в большинстве случаев с такими же основными симптомами, как и рак головки поджелудочной железы, но при нем нередко возникает кишечное кровотечение. Диагноз подтверждается дуоденофиброскопией с прицельной биопсией опухоли.

Очаговые поражения поджелудочной железы могут быть вызваны метастазами злокачественных опухолей других органов. Тщательное обследование больного с применением перечисленных выше современных методов облегчает правильную диагностику.

Доброкачественные опухоли и кисты поджелудочной железы встречаются крайне редко, они протекают в первый период бессимптомно, при достижении больших размеров возникают боли в левом верхнем квадранте живота, может наблюдаться механическая желтуха. В отличие от **рака поджелудочной железы**, характерен длительный анамнез заболевания и сравнительно удовлетворительное состояние больного, несмотря на значительные размеры опухоли.

Редкие опухоли островков Лангерганса (инсулиномы) могут быть доброкачественными и злокачественными, функционально неактивными и продуцирующими повышенное количество инсулина, поступающего в кровь. В последнем случае характерны внезапно наступающие более или менее выраженные приступы гиперинсулинизма с гипогликемией (вплоть до гипогликемической комы). Встречаются также «ульцерогенные опухоли» островкового аппарата поджелудочной железы (синдром Золлингера-Эллисона), проявляющиеся в основном крайне высокой кислотностью базальной желудочной секреции, пептическими язвами двенадцатиперстной кишки и желудка, резистентными к лечению, и упорными поносами. Этот характерный симптомокомплекс облегчает дифференциальную диагностику с обычными опухолями поджелудочной железы. Однако чаще диагноз этого синдрома устанавливается путем исключения язвенной болезни и симптоматических пептических гастродуоденальных язв.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- подозрение или верифицированный рак поджелудочной железы, II клиническая группа.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- механическая желтуха;
- кровотечение;
- распад опухоли.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Стадии 0, I, II, III

- стандарт ГПДР;
- субтотальная резекция ПЖ;
- панкреатэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция регионарных лимфоузлов. Стадии заболевания T2-3 предполагают курсы адьювантной полихимиотерапии.

Стадия IV

- паллиативная операция при наличии осложнений (механическая желтуха);
- самостоятельные курсы полихимиотерапии;
- рецидив;
- паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: при проведении консервативного лечения – общий. В ранний послеоперационный период – постельный или полупостельный (в зависимости от объема операции и сопутствующей патологии). В послеоперационном периоде – палатный.

Диета: после хирургического лечения – стол №1, затем переход на стол № 2.

Лучевая терапия

Целевая функция лучевой терапии при раке поджелудочной железы:

- радикальная лучевая терапия;
- паллиативная лучевая терапия;
- симптоматическая лучевая терапия.

В самостоятельном, пред-или послеоперационном режиме.

Виды лучевой терапии:

- фотонная терапия (тормозное излучение высоких энергий, гамма терапия).
- корпускулярная терапия (быстрые электроны высоких энергий, протонная, ионная, нейтронная).

Методы лучевой терапии (Режимы фракционирования дозы во времени):

а) Классический (стандартный) режим фракционирования: РОД 1,8-2,4 Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20,0-70,0 Гр.

б) Режим гипофракционирования РОД $\geq 2,5$ Гр до 5 фракций в неделю, расщепленный или непрерывный курс, до СОД $\geq 15,0$ Гр.

в) Режим гиперфракционирования (мультифракционирования): РОД 1,0-1,25 Гр 2 раза в день через 4-6 и 20-18 часов, расщепленный или непрерывный курс, до СОД 20-70 Гр.

г) Стереотаксическая радиохирургия (SRS) – одномоментное подведение высокой дозы (РОД 12 Гр и более) с использованием стереотаксической техники; применяется при небольших опухолях (до 3 см в максимальном измерении) с четкими границами;

д) Стереотаксическая радиотерапия (SRT) - крупнофракционное облучение от 2-х до 5 фракций РОД $\geq 7,0$ Гр ежедневно до СОД ≥ 14 Гр.

Способы лучевой терапии

– Дистанционная ЛТ:

- 2-х мерная конвенциальная (стандартная) лучевая терапия (2D RT);
- 3-х мерная конформная лучевая терапия (3D CRT);
- интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT);
- лучевая терапия, управляемая по изображениям (IGRT);
- лучевая терапия, синхронизированная с дыханием (4D RT);
- томотерапия на томоаппаратах;
- стереотаксическая радиохирургия (SRS);
- стереотаксическая радиотерапия (SRT).

– Интраоперационная лучевая терапия (IORT);

– Брахитерапия.

Лучевая терапия при метастазах в головной мозг.

1. Тотальное облучение головного мозга до С1 шейного позвонка:

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-40 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-35 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 30-33 Гр;
- РОД 4,0 Гр 5 фракций СОД 20 Гр.

2. Локальное облучение головного мозга

- стереотаксическая радиохирургия (SRS) - РОД 10,0 – 30,0 Гр 1 фракция при размерах метастаза не более 3 см в диаметре;
- стереотаксическая радиотерапия (SRT) – РОД 6,0-10,0 Гр 3-5 фракций при размерах метастаза от 3,0 до 6,0 см;
- локальное облучение метастазов РОД 2,0-3,0 до СОД 20-60 Гр.

Лучевая терапия при метастазах в кости скелета.

- РОД 2,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 2,5 Гр 5 фракций в неделю СОД 40-50 Гр;
- РОД 3,0 Гр 5 фракций в неделю СОД 39-45 Гр;
- РОД 4,0 Гр 3-5 фракций в неделю СОД 20-40 Гр;
- РОД 8,0 Гр 1-2 фракции

Лучевая терапия проводится в конвенциональном (стандартном) или конформном режиме облучения в статическом многопольном режиме РОД 1,8-2,0-2,5Гр 5 фракций в неделю СОД 40-60Гр непрерывном или расщепленным курсом.

Лучевая терапия назначается в послеоперационном режиме, в плане предоперационного или самостоятельного воздействия в сочетании с химиотерапией.

Облучение проводят на гамма-терапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Томотерапия на томоаппаратах. Одним из вариантов высокотехнологичной лучевой терапии РТМ является **Томотерапия – спиральное (гелическое “helical”) облучение**, проводимое на специализированных линейных ускорителях – томоаппаратах. При их работе происходит одновременное ротационное движение во время сеанса облучения головки аппарата и лепестков (секторное IMRT) с одновременным поступательным продольным смещением стола. Спиральная томотерапия это сверхточная лучевая терапия управляемая по изображениям (IGRT), с помощью, которой осуществляется прецизионное подведение луча вращающего радиационного пучка к опухоли с одновременной защитой окружающих здоровых тканей, за счет визуализации и локализации анатомических структур на протяжении процесса лечения. Используемые в каждом направлении модулированные пучки, не только сверхточно фокусируются, но и характеризуется высокой конформностью. Существует много систем, которые позволяют создать сферическое распределение мелких доз, но томотерапия, позволяет изменить форму этой дозы при несферических и даже весьма сложных, вогнутых мишенях. Используются как стандартные методики фракционирования при подведении разовых и суммарных очаговых доз. Однако упор при томотерапии делается на гипофракционирование при РОД \leq 2,5 Гр.

5.3 Медикаментозное лечение:

Общепризнанным стандартом химиотерапевтического лечения больных раком поджелудочной железы в настоящее время является монотерапия гемзаром. Попытки усиления данной схемы другими препаратами (фторурацил, производными платины, таксаны) к настоящему времени успехом не увенчались.

Наиболее распространенные схемы химиотерапии:

Адьювантная терапия

1. Фторурацил 425 мг/м², в/в, в 1-5-й день

Курсы повторяют каждые 3-4 недели. 6 циклов.

2. Гемцитабин 1000 мг/м², в/в (10мг/м²/мин) в 1, 8, 15 дни

Курсы повторяют каждые 28 дней. 6 циклов.

Неoadьювантная терапия - применяется при потенциально операбельном процессе с целью увеличения доли резектабельности и улучшения общей выживаемости.

Распространенный рак поджелудочной железы.

Монохимиотерапия:

1. Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, в течение 100 мин; 10мг/м²/мин; 1, 8, 15 дни каждые 28 дней.

или

Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующий курс гемцитабин - $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, еженедельно, в течение 3 недель с последующим недельным перерывом.

Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

2. Капецитабин $1250\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни.

Доза может быть снижена до $850\text{--}1000\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, дважды в день, с 1-го по 14-й дни для уменьшения риска токсичности без уменьшения клинической эффективности.

Повторять каждый 21-й день.

3. Фторурацил $500\text{ мг}/\text{м}^2$, в/в, с 1-го по 5-й день, каждые 28 дней.

4. Эрлотиниб 100мг , внутрь, ежедневно до прогрессирования.

Комбинированная химиотерапия:

1. Фторурацил $425\text{ мг}/\text{м}^2$, в/в, с 1-го по 5-й день и далее;

Кальция фолинат $20\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, с 1-го по 5-й день.

Повторять каждые 4 недели.

2. Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$; 1, 8, 15, 22 дни;

Кальция фолинат $200\text{мг}/\text{м}^2$, в/в; 1, 8, 15, 22 дни.

Фторурацил $750\text{мг}/\text{м}^2$, в/в; 1, 8, 15, 22 дни.

Повторять каждые 6 нед.

3. GEM-CAP:

Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в; 1, 8, 15 дни;

Капецитабин $880\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 21-й дни.

Повторять каждые 28 дней.

4. GTX:

Гемцитабин $750\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в течение 75 мин, на 4-й и 11-й дни;

Доцетаксел $30\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, на 4-й и 11-й дни;

Капецитабин $1000\text{--}1500\text{мг}/\text{м}^2$, внутрь, 2 раза в день, с 1-го по 14-й день.

Повторять каждые 3 недели.

5. GEMOX:

Гемцитабин $1500\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 1-й и 8-й дни;

Оксалиплатин $85\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 1-й и 8-й дни.

Каждые 4 недели.

или

Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, в течение 100мин, $10\text{мг}/\text{м}^2/\text{мин}$, 1-й день;

Оксалиплатин $100\text{мг}/\text{м}^2$, в течение 2 часов, 2-й день.

Повторять цикл каждые 2 недели.

6. GP:

Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 1-й и 8-й дни;

Цисплатин $25\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, 1-й и 8-й дни.

Каждые 2 нед.

7. GF:

Гемцитабин $1000\text{мг}/\text{м}^2$, в/в; 1, 8, 15 дни;

Фторурацил $400\text{мг}/\text{м}^2$, в/в, струйно, затем - $600\text{мг}/\text{м}^2$, 22-часовая инфузия, 1-й и 2-й дни.

Каждые 28 дней.

8. DG:

Доцетаксел 35мг/м², в/в; 1, 8, 15 дни;

гемцитабин 1000мг/м²; 1, 8, 15 дни.

Каждые 28 дней.

9. FOLFOXIRI:

иринотекан 165мг/м², в/в, в 1-й день;

оксалиплатин 85мг/м², в 1-й день;

кальция/нария фолинат* 200мг/м², в/в 2-часовая инфузия в 1-й день;

фторурацил 3200мг/м², в/в 48-часовая инфузия.

Повторение курса каждые 2 недели.

10. Гемцитабин + Эрлотиниб:

Гемцитабин 1000мг/м², в/в, еженедельно, в течение 7 недель, с последующим недельным перерывом, следующие курсы 1000мг/м², еженедельно, в течение 3 недель, с последующим недельным перерывом

Эрлотиниб 100мг, внутрь, ежедневно до прогрессирования.

Повторять 3-х недельный курс каждые 28 дней.

Химиолучевая терапия:

фторурацил + лучевая терапия (GITSG режим):

фторурацил 500мг/м²/день, в/в, с 1-го по 3-й дни и с 29-го по 31-й дни, далее – еженедельно, начиная с 71 дня.

Лучевая терапия общая доза 40Гр.

Химиотерапии и лучевая терапия проводится конкурентно.

Медикаментозное лечение

Химиотерапия «НЭ» назначается при невозможности хирургического лечения, после циторедуктивных операций.

Функционирующие НЭО G1-G3:

Октреотид 0,1 мг п/к 3 раза в сутки в течение короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости затем Октреотид ЛАР 20 мг внутримышечно 1раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид ЛАР 10 мг внутримышечно 1раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается только частичный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – Октреотид ЛАР 30 мг внутримышечно каждые 4 недели.

Распространенные нейроэндокринные опухоли толстой кишки или с неизвестной локализацией первичной опухоли – Октреотид ЛАР 30 мг внутримышечно 1раз/28 дней до прогрессирования.

Прогрессирование:

- эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования

ИЛИ

- эверолимус 10мг внутрь ежедневно в комбинации с Октреотид ЛАР 1раз/28 дней до прогрессирования.

Нефункционирующие НЭО

Ki67>10%, G2/G3: темозоломид;
Ki67 5-20%, G2: докорубицин+фторурацил;
Ki67 2-20%, G1/G2:

- 1) эверолимус;
- 2) сунитиниб.

Ki67>20%, G3: карбоплатин/цисплатин+этопозид.

Схемы лекарственной терапии:

1) Цисплатин - 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день.

Этопозид - 120мг/м² в/в капельно в 1-3-й день.

Повторение цикла каждые 4 недели;

2) Карбоплатин – АУС 4-5.

Этопозид 100мг/м² в/в 1-3-й день.

Повторение цикла каждые 4 недели;

3) Дакарбазин – 200 мг/м² в/в в 1-3-й день

Эпирубицин – 25 мг/м² в/в в 1-3-й день

Фторурацил – 250 мг/ м² в/в в 1-3-й день

Повторение цикла каждые 3 недели;

4) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь 7 дней, перерыв 7 дней

Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

Продолжительность курса 22 недели;

5) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь в 1 - 5-й день

Капецитабин – 2 г/ м² /сут внутрь в 1 – 14-й день

Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

Повторение цикла каждые 28 дней;

6) XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки (разделить в 2 приема, утром и вечером) в 1-14й дни;

7) α -ИФН 3-5 млн. ЕД п/к 3 раза в неделю. Доза подбирается индивидуально по переносимости;

8) эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования.

Сопроводительная терапия с целью профилактики и лечения побочных эффектов лекарственной терапии представлена в приложение 1

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Название препарата	Доза	Суточная доза
Антибактериальные препараты		
Цефалоспорины 1-го поколения:		
Цефазолин	1 гр	2-4 фл
Цефалоспорины 2-го поколения:		
Цефамандол	1 гр	2-4 фл
Цефуроксим	750 мг	3 фл
Цефалоспорины 3-го поколения:		
Цефтриаксон	1 гр	3 фл
Цефтазидим	1 гр	3 фл

Цефамед	1 гр	2 фл
Цефалоспорины 4-го поколения: Цефепим	1 гр	2-4 фл
Аминогликозиды: Амикацин	500 мг	2фл
Фторхинолоны: Ципрофлоксацин Левифлоксацин	100 мл 100мл	2 фл 2 фл
Карбопенымы: Имипенем+Циластатин натрия Меронем	1 гр 1 гр	2 фл 2 фл
Метронидазол	100 мл	3 фл
Противогрибковые препараты Флюконазол	100мг	1 фл
2. Растворы для инфузий		
Гидроксиэтилированный крахмал	500 мл	1 фл
Инфузионный р-р L-аминокислот	500 мл	1 фл
Аминоплазмаль	500 мл	1 фл
Глюкоза 5 %	400 мл	1-2 фл
NaCl-0,9 %	400 мл	2-4 фл
3. Аналгетики		
Кеторолак трометамин	1мл	2-4 амп
Кетопрофен	1 мл	2-4 амп
Диклофенак натрия	2мл	1 амп
Трамадол	1 мл	2-4 амп
Спазган	5мл	2-4 амп
4. Гормональные препараты		
Преднизолон	30мг	1-2 амп
Дексаметазон	4 мг	2-3 амп
Инсулин простой	40ЕД	6 ед
5. Спазмолитики		
Дротаверин гидрохлорид	2мл	2-4 фл
Эуфилин	2,4%-5мл	1-2 амп
Антикоагулянты		
Надропарин кальций	0,3 т.ЕД	2 шп.
Эноксипарин натрий	0,3 т.ЕД	5 т. ЕД
Гепарин	5 т.ЕД	5 т. ЕД
6. Бронхолитики		
7. Бромгексин гидрохлорид	1 табл	3 таб
8. Амброксол гидрохлорид	2 мл	3 амп

9. Препараты влияющие на микроциркуляцию		
10. Трентал	5 мл	1 амп
11. Актовегин	2 мл	2 амп
12. Противорвотные		
13. Ондансетрон гидрохлорид	4 мг	5 амп
14. Седативные ср-ва		
15. Тофизопам	№10	1 таб
16. Витамины		
17. Аскорбиновая кислота	5% 2 мл	5 амп
18. Прозерин	0,05% 1 мл	2-3 амп
19. Убретид	1 мл	2 амп
20. Мазевые и масляные ср-ва		
21. Левомиколь (хлорамфеникол)	50мг	1
22. Солкосерил	30мг	1
23. Синтомициновая (хлорамфеникол)	25мг	1
24. Жаропонижающие ср-ва		
25. Аспирин	0,5г	2 таб
26. Парацетамол	0,2 гр	1-2 таб
27. Местно анестезирующие ср-ва		
28. Новокаин 0,25%	2 мл	2-10 мл
Лидокаин 2%	2 мл	1-4 амп
29. Гемостатические ср-ва		
30. Аминокапроновая к-та 10%	100мл	2 -3 фл
31. Этамзилат 2%	2мл	4 амп
32. Мочегонные ср-ва		
33. Фуросемид 1%	2мл	1-2 амп
34. При анемии		
35. Препараты железа	2мл	1 амп
36. При лейкопении		
37. Филграстин	1мл	1 амп
38. Дезинфицирующие средства		
39. Дезэфект	2,5%	50 мл
40. Лизоформин	1л	20 мл
41. Бетадин	1л	20 мл
42. Иод	3%-10мл	20 мл
43. Бриллиантовая зелень на спиртовом растворе	10мл	2 мл
44. Мед. спирт	96%	20 мл
45. Антигистаминные		
46. Димедрол	1%-1,0	2-3 амп
47. Супрастин	2мл	2-3 амп

перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Антибактериальные препараты	Дозировка	Суточная доза
Амоксициллин	375мг	3 амп
Сульфаметоксазол	480 мг	2 т
Противогрибковые		
Флуконазол (кап)	№2 x 150мг	1 уп
Нистатин (таб)	500тыс.ЕД№2 0	6 т
Растворы для инфузий		
Липофундин	500 мг	3 фл
Полиглюкин	400 мл	3 фл
Альбумин 10 %	200 мл	3 фл
Дисоль	400мл	3 фл
Трисоль	400мл	3 фл
Аминоплазмоль	500 мг	3 фл
Аналгетики		
Промедол	20% -1мл	1-2 амп
Спазмолитики		
Дротаверин гидрохлорид	2мл	2-3 амп
Дротаверин гидрохлорид	20таб	2-3 таб
Магнезия	25%-5 мл	1-2 амп
2.Средства влияющие на АД		
Папаверин	2%-2мл	1-2 амп
Эналаприл малеат	5мг	2 таб
Кофеин	1 мл	1-2 амп
3.Сердечные препараты		
Анаприлин	40 мг	3 таб
Корглюкон	0,06% - 1мл	1-2 амп
Кордиамин	2 мл	1 амп
Верапамил гидрохлорид	2,5мг-2мл	2 амп
Валидол	0,06 мг	2-3 таб
Нитроглицерин	0,15мг	2-3 таб
Изосорбит динитрат	10мл	1 амп
Панангин	10мл	1 амп
Атенолол	№20	
Ацетилсалициловая кислота	№20	1 таб
Дигоксин	0,25мг	1-2 таб
4.Бронхолитики		
5.Глауцин гидробромид	100мл	5мг№ 3
6.Мукалтин	№10	3 таб
7.Препараты Са		

8. Глюканат кальция	10% x5мл	40 мл
9. Хлористый кальций	10% -5мл	40 мл
10. Холекальциферол	100 таб	9 таб
11. Препараты влияющие на микроциркуляцию		
12. Пентоксифиллин	5 мл	5 амп
13. Противорвотные		
14. Метоклопрамид гидрохлорид	2мл	2-4 амп
15. Седативные ср-ва		
16. Диазепам	2мл	1 амп
17. Витамины		
18. Вит-группы В - В ₁ , В ₆ , В ₁₂	по 1мл	1 амп
19. Мази		
20. Вишневского	50мг	1
21. Метронидазол (желе)	100мг	1
22. Оксолиновая	25гр	1
23. Метилурациловая	25гр	1
24. Слабительные ср-ва		
25. Бисакодил	20 мг	4 таб
26. Макрогол	№4 пак	1 уп
27. Вяжущие ср-ва		
28. Лоперамид	25таб	2 кап
29. Алюминия гидроксид + магний гидроксид	25пак	5 мл № 3
30. Линекс	16кап	3 кап
31. Местно анестезирующие ср-ва		
32. Тримекаин 2%	2мл	4 амп
33. Гемостатические ср-ва		
34. Губка гемостатическая коллагеновая	1шт	3 шт
35. Препараты крови		
36. Эритроцитарная масса		
37. Свежезамороженная плазма (СЗП)		
38. При лейкопении		
39. Ленограстим	1мл	1 амп
40. Граноцит	1мл	1 амп
41. Уросептики		
42. Пипемидовая кислота	30кап	3 кап
43. Нитроксолин	50таб	3 кап
44. Желудочные препараты		
45. Фамотидин	1 табл	1 табл
46. Алмагель (суспензия)	200мл	5 мл № 3
47. Подготовка кишечника к исследованию		
Макрогол		
Активированный уголь	2 пакетика	2-4 пакетика

5.4 Хирургическое вмешательство.

Радикальным методом лечения опухолей поджелудочной железы является операция, объем которой зависит от локализации и распространенности процесса.

Показанием к хирургическому лечению рака желудка является установление диагноза операбельного рака поджелудочной железы при отсутствии противопоказаний к операции.

Хирургическое лечение. Основными видами хирургических операций являются:

1. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (субтотальная панкреатикодуоденэктомия, операция Whipple);
2. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция (расширенная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия, региональная субтотальная или тотальная панкреатикодуоденэктомия.
3. Дистальная (левосторонняя) резекция поджелудочной железы;
4. Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия);
5. Криодеструкция опухоли тела и хвоста поджелудочной железы.

Стандартная ГПДР выполняется при локализации опухоли в головке поджелудочной железы. Резектабельность при протоковом раке головки поджелудочной железы составляет 5-20%, 3-летняя выживаемость достижима для отдельных больных, 5-летней выживаемости практически нет. Медиана — 7-10 мес. Резекция вовлечённого в опухоль сосуда незначительно увеличивает продолжительность жизни. Главная причина неудовлетворительных отдалённых результатов обусловлена значительным распространением опухоли в момент лечения у подавляющего большинства больных. Стандартная ГПДР, выполняемая по поводу протокового рака головки поджелудочной железы, является идеальной паллиативной операцией, так как характеризуется удовлетворительной переносимостью, в большинстве случаев предотвращает осложнения заболевания (рецидив механической желтухи, высокую кишечную непроходимость, кровотечение из распадающейся опухоли и др.), в значительной степени сокращает массу опухоли и таким образом создаёт предпосылки к дополнительному противоопухолевому лечению.

Расширенная ГПДР. Операция сопровождается более высоким уровнем осложнений по сравнению со стандартной ГПДР. У оперированных в объёме расширенной ГПДР диарея — наиболее частое осложнение послеоперационного периода. Отмечается у 88-92% больных. Носит секреторный характер, обусловлена денервацией кишечника. Начинается с 6-9 дня послеоперационного периода и может продолжаться несколько месяцев. Расширенная ГПДР по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы сопровождается неудовлетворительной отдалённой выживаемостью: 3-летняя выживаемость незначительна, медиана продолжительности жизни после операции 9-10мес, что объясняется распространённым характером заболевания в момент операции. У подавляющего большинства оперированных в отдалённые сроки развивается локорегионарный рецидив и метастазы в печени.

Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы выполняется по поводу протокового рака тела и хвоста ПЖ. При вовлечении в опухоль окружающих органов

(желудок, надпочечник, почка, диафрагма, ободочная кишка, верхняя брыжеечная вена) последние мобилизуются в соответствии с этапами операции и подвергаются резекции или удалению. Резекция верхней брыжеечной вены требует соответствующей пластики. При инвазии артериальных сосудов (чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, общая печёночная артерия) удаление опухоли носит симптоматический характер — отмечается стойкое купирование болевого синдрома, что делает операцию такого объёма в принципе допустимой. Левосторонняя резекция поджелудочной железы с перевязкой чревного ствола и общей печёночной артерии без пластики сосудов также допустима, если кровь в печёночные артерии поступает по коллатералям между нижними панкреатодуоденальными и верхними панкреатодуоденальными артериями, что определяется до операции во время ангиографии.

Переносимость левосторонних резекций поджелудочной железы в настоящее время удовлетворительная: послеоперационные осложнения развиваются у 19–27% больных, летальность — менее 5%.

Наиболее часто осложнения и летальность отмечаются среди больных, перенесших комбинированные операции с резекцией прилежащих органов и сосудов.

Резектабельность при протоковом раке тела и хвоста поджелудочной железы 5-10%. При других микроскопических формах экзокринного рака (серозная или муцинозная цистаденокарцинома, внутрипротоковый папиллярно-муцинозный рак, солидная псевдопапиллярная карцинома и др.), эндокринных опухолях тела и хвоста поджелудочной железы резектабельность, равно как и отдалённые результаты, выше.

Почти у всех больных протоковой аденокарциномой тела и хвоста поджелудочной железы хирургическое удаление опухоли микроскопически нерадикально, так как опухоль диагностируют в запущенных стадиях. Это определяет неудовлетворительные результаты лечения: 1-летняя выживаемость — 8-10%, 2-летней выживаемости нет, медиана продолжительности жизни после операции не превышает 8мес.

Панкреатэктомия (тотальная дуоденопанкреатэктомия). Выполняемая по поводу рака поджелудочной железы панкреатэктомия является не только более тяжело переносимой операцией для больного, но и технически не менее сложной, чем гастропанкреатодуоденальная резекция. Кажущееся преимущество перед ГПДР с точки зрения техники выполнения операции — отсутствие необходимости формировать панкреатикодигестивный анастомоз, перекрывается сложностями мобилизации удаляемого комплекса, из-за значительной местной распространённости опухоли. Внеорганный инвазия опухоли на значительном протяжении очень часто исключает целесообразность операции. Учитывая плохие функциональные результаты операции и низкое качество, как правило, непродолжительной жизни больных протоковым раком поджелудочной железы, показания к ней должны быть особенно взвешенными.

Криодеструкция рака тела и хвоста поджелудочной железы применяется при распространении опухоли на крупные сосуды, отсутствии отдалённых метастазов и асцита.

Отдалённая выживаемость среди больных местнораспространённым протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы, перенесших криохирургический метод лечения: 1-летняя — 6%, 2-летней нет, медиана 6 мес. Криохирургический метод лечения больных цистаденокарциномами поджелудочной железы или эндокринными опухолями сопровождается существенно лучшими отдалёнными результатами. У большинства криодеструкция опухоли обуславливает умеренно выраженный анальгезирующий эффект.

Главное условие радикальности операции заключается в удалении единым блоком пораженной опухоли поджелудочной железы или соответствующей ее части и регионарных лимфоузлов с окружающей их клетчаткой (лимфодиссекция).

Для определения радикальности и адекватности операции служит контроль на отсутствие опухолевых клеток по линии пересечения поджелудочной железы, определяемое микроскопически.

Для ликвидации осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом, выполняют оперативные вмешательства с паллиативной целью. В зависимости от конкретной ситуации выполняют паллиативную резекцию поджелудочной железы, обходной холецистоеюноанастомоз на длинной петле с межкишечным соустьем, наружное желчеотводящее дренирование .

5.5 Дальнейшее ведение:

Наблюдение, сроки и объем обследования

Наблюдение:

- первый год – 1 раз в 3мес.;
- второй год – 1 раз в 6мес.;
- в последующем, пожизненно – 1 раз в год.

Объем наблюдения:

- фиброгастроскопия;
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, КТ, МРТ;
- рентгенологическое исследование легких;
- УЗИ периферических лимфатических узлов, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога (у женщин);
- общий анализ крови.
- онкомаркер СА 19-9

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, ангиография, сцинтиграфия костей скелета.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ОПИСАННЫХ В ПРОТОКОЛЕ:

- удовлетворительное состояние при условии отсутствия осложнений и заживления п/о раны;
- данные, свидетельствующие об отсутствии признаков прогрессирования процесса, полученные клиническими и/или визуализирующими методами исследования, а также повышение качества жизни больного.

Критерии эффективности лечения:

- полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;
- частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов;
- стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения;
- прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных

- 1) Кузикеев Марат Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 2) Турешева Алия Орынбековна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», врач-химиотерапевт центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 3) Джуманов Абай Игликович – врач центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 4) Ибраимова Мария Алмасовна – врач-радиолог центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 5) Ким Виктор Борисович – доктор медицинских наук, врач-радиолог центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».
- 6) Насырtdинов Тимур Султанович – врач центра абдоминальной онкологии врач-радиолог центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Хожаев Арман Айварович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 2) Кожаметов Бакир Шандыбаевич – профессор кафедры онкологии с курсом гематологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

7.4 Указание условий пересмотра протоколов: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) ESMO (клинические рекомендации, г.Берлин, 2018г.).

- 2) Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников «Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны» (Москва, 20017г).
- 3) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И.Переводчиковой (Москва, 2018г).
- 4) Bethesda Handbook of Clinical Oncology (James Abraham, James L.Gulley, Carmen J.Allegra, 2018).
- 5) Oxford Handbook of Oncology (Jim Cassidy, Donald Bisset, Roy A.J.Spence, Miranda Payne, 2010).
- 6) Pocket Guide to Chemotherapy Protocols (Edward Chu, 2016).
- 7) Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology (D.Kelsen et al., 2016).
- 8) Zu-Yoo Yag et al. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: A systematic review with meta-analyses/ open access available on-line. march 2013. v8 e57528.
- 9) NCCN guidelines 2015
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
2. Yao JC , Shah MH, Ito T, Bohas CL Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
- 10) Yao JC, et al. Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2017; San Francisco, CA. Abstract 159.
- 11) Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (Radianr -2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2011;378: 2005-2012. Available at: <http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/22119496>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антиэметическая терапия

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Тошнота и рвота, сопутствующие химиотерапии, относятся к числу наиболее неприятных аспектов этого вида лечения (1,2). Не будучи самым серьезным побочным эффектом химиотерапии, рвота, тем не менее, сильно ухудшает качество жизни и снижает ощущение благополучия (1,3). В некоторых случаях пациенты откладывают или полностью прекращают химиотерапию из-за непереносимой тошноты и рвоты (1).

Кроме того, рвота, как таковая, может представлять угрозу здоровью, поскольку неконтролируемая рвота приводит к обезвоживанию, нарушению баланса метаболитов и к анорексии (4,5).

Факторы, связанные с терапией:

Высокая эметогенная способность некоторых препаратов,

Комбинированная терапия

Режим и способ введения препаратов

Высокие дозы химиотерапевтических препаратов (6).

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90 % больных. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 10. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC / ESMO.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90 % больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг / м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин	Гексаметилмеламин Прокарбазин
	Схема «АС»: • эпирубицин 100 мг / м ² или • доксорубицин 60 мг / м ² + – циклофосфамид 600 мг / м ² . 2) Режимы на основе карбоплатина	

<p>Умеренный (рвота у 30–90 % больных)</p>	<p>Оксалиплатин Цитарабин > 1 г / м² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг / м² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацитидин Бендамустиин Клофарабин Алемтузумаб Трабектидин Ромидепсин Тиотепа</p>	<p>Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Церитиниб Босутиниб</p>
<p>Низкий (рвота у 10–30 %)</p>	<p>(Nab-) Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг / м² 5-фторурацил Винфлунин Темсиролимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб(-эмтанзин) Панитумумаб Катумаксумаб Пертузумаб Афлиберцепт Ипилимумаб</p>	<p>Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид Афатиниб Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Олапариб Нилотиниб Пвзопаниб Регорафениб Вандетаниб Вариностаб</p>
<p>Минимальный (< 10 % больных)</p>	<p>Блеомицин Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин</p>	<p>Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-тиогуанин Метотрексат</p>

	Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Офатумумаб Ниволумаб Пембролизумаб Пискантрон Пралатрексат	Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб Мелфалан Вемурафениб Помалидомид Руксолитинб Висмодегиб
--	--	--

ТИПЫ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную (7, 8).

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

1. Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.

2. Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
3. Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
4. Внести изменения в профилактическую терапию тошноты / рвоты на последующих циклах ХТ.

Антиэметики:

I. Антагонисты серотониновых рецепторов (5-НТ3):

- Ондансетрон (УД - С)
- Гранисетрон (УД - С)
- Трописетрон (УД - С)
- Палонсетрон (УД - С)

II. Кортикостероиды: Дексаметазон (УД - С)

III. Антагонисты рецепторов NK₁ :

- Апрепитант (УД - С)
- Фосапрепитант (УД - С)
- Ролапитант (УД - С)

IV. Антипсихотическое средство (нейролептик):

- Оланзапин (УД - С) (проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-НТ-, допаминовых и холинорецепторов).

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии и при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии.

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией при **высокоэметогенной однодневной химиотерапии** является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов NK₁-рецепторов + антагонистов рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с **умеренно эметогенным** потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонистов рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон (табл 2,3) (9, 10).

Таблица 11. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 TPВХ.

Острая тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	5-НТ3 + DEX + NK 1
Высокий (АС)	5-НТ3 + DEX + NK 1
Карбоплатин	5-НТ3 + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТ3 + DEX

Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

ТРВХ – тошноты и рвота, вызванная химиотерапией

MASCC - Multinational Association of Supportive Care in Cancer; **ESMO** – European Society for Medical Oncology

5-НТЗ - антагонисты серотинных рецепторов

DEX - дексаметазон

НК 1 - антагонисты рецепторов нейрокина такие как Апрепитант или Фосапрепитант или Ролапитант.

DOP - антагонист допаминовых рецепторов

ВНИМАНИЕ: Если антагонисты НК1 рецепторов недоступны при использовании схемы АС, палонсетрон является предпочтительным антагонистом 5-НТЗ рецепторов.

Таблица 12. Обновленные рекомендации MASCC/ESMO 2016 ТРВХ.

Отсроченная тошнота и рвота.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не АС)	DEX или (если APR 125мг для острой: (MCP+DEX) или (DEX+APR))
Высокий (АС)	Нет или (если APR 125мг для острой: APR+DEX)
Карбоплатин	Нет или (если APR 125мг для острой: APR)
Средний (не карбоплатин)	DEX можно использовать
Низкий	Профилактика не предусмотрена
Минимальный	Профилактика не предусмотрена

DEX - дексаметазон

APR - апрепитант

MCP - метоклопромид

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, NCCN 2017:

Карбоплатин категоризируется как высокоэметогенный препарат при введении с площадью под кривой (ППК) ≥ 4 , при введении с ППК < 4 , является умеренноэметогенным препаратом.

Инъекция подкожного гранисетрона пролонгированного действия теперь включена в рекомендации по профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной ХТ.

Новая схема профилактики ТРВХ из четырех препаратов теперь включена в рекомендации по профилактике ТРВХ при высокоэметогенной ХТ (11, 12).

Ключевые обновления в рекомендациях по контролю ТРВХ, ASCO 2017:

Взрослым пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию

цисплатином, либо комбинацией циклофосфамидов и антрациклина, к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + антагонисты рецепторов NK1 + dex) следует добавить оланзапин.

Взрослым пациентам, получающим карбоплатин содержащую химиотерапию, а также детям, получающим высокоэметогенную химиотерапию, антагонисты рецепторов NK1 должны быть добавлены к стандартному антиэметическому режиму (комбинация антагонистов рецепторов 5-НТЗ + dex).

Если пациенты получают комбинацию антрациклина и циклофосфамида, прием дексаметазона можно ограничить с первым днем химиотерапии.

Экспертная комиссия рекомендует начинать антиэметическую терапию с самой эффективной схемы, подходящей к химио- и радиотерапии, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента на менее эффективную антиэметическую терапию (13).

Таблица 13. Обновленные рекомендации ASCO 2017.

Взрослые пациенты.

Группы эметогенного риска	Антиэметики
Высокий (не AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Высокий (AC)	5-НТЗ + DEX* + NK 1+Olanzapine*
Карбоплатин	5-НТЗ + DEX + NK 1
Умеренный (кроме карбоплатина)	5-НТЗ + DEX
Низкий	5-НТЗ или DEX или DOP
Минимальный	Нет рутинной профилактики

* - дексаметазон и оланзапин нужно продолжать на 2-4 день

Таблица 14. Рекомендуемые дозы антагонистов серотониновых рецепторов (5-НТ) для острой тошноты и рвоты.

Препарат	Путь введения	Доза
Ондансетрон	в/в	8мг или 0,15мг/кг
	пероральный	16мг*
Гранисетрон	в/в	1мг или 0,01мг/кг
	пероральный	2мг (или 1мг**)
Трописетрон	в/в	5мг
	пероральный	5мг
Палонсетрон	в/в	0,25мг
	пероральный	0,5мг

* В рандомизированных исследованиях был протестирован режим 8 мг два раза в день.

** Некоторыми паниелистами доза 1 мг более предпочтительна

Таблица 15. Рекомендуемые дозы кортикостероидов (дексаметазон)*

Дексаметазон		Дозы и Кратность
Высокий риск	Острая рвота	20мг однократно (12мг когда используется апрепитант)**
	Отсроченная рвота	8мг в течение 3-4 дней (8мг один раз в день когда используется апрепитант)
Умеренный риск	Острая рвота	8 мг однократно
	Отсроченная рвота	8 мг ежедневно в течение 2-3 дней
Низкий риск	Острая рвота	4-8 мг один раз в день

* Несмотря на то, что другие кортикостероиды также являются эффективными антиэметиками, режим дозирования для дексаметазона, как препарата выбора, основан на широком распространении препарата, с несколькими формами дозирования

** Только 12 мг дексаметазона было исследовано с (фос) апрепитантами в рандомизированных исследованиях

Таблица 16. Рекомендуемые дозы антагонистов NK1 рецепторов.

Антагонисты NK1 Рецепторов	Дозы и кратность
Апрепитант* и фосапрепитант <i>острая рвота</i>	Апрепитант 125мг внутрь однократно в день химиотерапии* -или- Фосапрепитант 150 в/в, однократно в день химиотерапии
Апрепитант* и фосапрепитант <i>отсроченная рвота</i>	Апрепитант 80мг внутрь однократно в течении 2-х дней после химиотерапии
Ролапитант	180мг внутрь однократно в день химиотерапии

* Апрепитант 165 мг, одна доза перед химиотерапией (не применяется на 2-3 день). Рекомендовано ЕМА и другими органами.

Рекомендации по профилактики преждевременной тошноты и рвоты

Наилучший подход для профилактики преждевременной рвоты это наилучший контроль над острой и отсроченной рвотой.

Психотерапия, особенно прогрессивное обучение мышечной релаксации, систематическая десенситизация и гипноз, могут быть использованы для лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Только бензодиазепины уменьшают частоту преждевременной тошноты и рвоты, но их эффективность имеет тенденцию к снижению при продолжающейся химиотерапии.

Колонистимулирующая терапия:

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при фебрильной нейтропении (ФН) изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность антибактериальной (АБ) терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении.

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови.

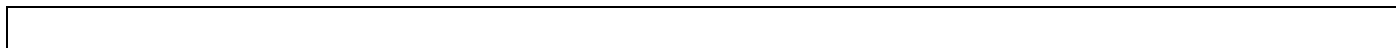
Таблица 17. Перечень препаратов Г-КСФ

МНН	Группа КСФ	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	100 мкг/кг или 6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ

Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

Таблица 18. Показания для назначения колониестимулирующих факторов

Первичная профилактика	Вторичная профилактика
<ul style="list-style-type: none"> ➤ при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$); ➤ в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН: <ul style="list-style-type: none"> ➤ – небольшой резерв костного мозга (АЧН $< 1,5 \times 10^9$ /л), например, при облучении более 20% костного мозга; ➤ – ВИЧ-инфекция; ➤ – пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения; ➤ – для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ; ➤ невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ); ➤ нейтропения, не позволяющая начать ХТ; ➤ модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости). ➤ на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.
<p><i>!!! Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.</i></p>	



Коррекция анемии:

Анемия при новообразованиях (В63.0 код по МКБ 10) определяется как снижение концентрации Hb ниже нормального значения (обычно 120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г/л, тяжелая анемия – концентрация Hb ниже 80 г/л.

Таблица 19. Препараты рекомендованные для лечения анемии у онкологических больных

Группа препарата	Препарат, рекомендованная доза
Эритропозстимулирующие препараты	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед. п/к 12 000 МЕ × 3 раза в нед. п/к 40 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин бета 30 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Эпоэтин тета 20 000 МЕ × 1 раз в нед. п/к
	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. п/к 500 мкг × 1 раз в 3 нед. п/к
Препараты железа	Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 200 мг × 3 раза в нед. в/в струйно 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа, в/в инфузия не менее 3,5 часов
	Железа карбоксимальтозат 200 мг железа × 3 раза в нед. в/в струйно 20 мг максимального железа/кг массы тела в однократной дозе не более 1000 мг, в/в капельно не менее 15 мин.
	Железа [III] гидроксид декстран 100–200 мг × 2–3 раза в нед. в/в струйно 20 мг/кг железа в/в инфузия 4–6 часов
Витамины	Цианкобаламин (Витамин В12) 0,5 мг/мл – 1,0 мл, п/к через день
	Фолиевая кислота 2 мг/сут. внутрь