

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы Cancer council for pancreatic cancer

Стратегия лечения рака поджелудочной железы на современном этапе

Хатков И.Е.

Modern treatment strategy for pancreatic cancer

Khatkov I.E.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний. Мировая онкологическая статистика свидетельствует о том, что РПЖ по заболеваемости занимает 12-е место для обоих полов, в абсолютных цифрах в 2018 г. диагностировано 458 918 вновь заболевших [1]. Пятилетняя выживаемость больных раком ПЖ составляет в среднем 2,5–15%, при этом неоперабельные больные составляют более 85% [2]. В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире РПЖ занимает 7-е место, в 2018 г., по данным GLOBOCAN 2018, он стал причиной смерти 432 242 пациентов [1].

Несмотря на успехи в лечении онкологических заболеваний в последние десятилетия, прогресс в лечении РПЖ сложно назвать выдающимся. В то время как продолжительность жизни пациентов со злокачественными опухолями толстой кишки, предстательной железы, легких, кожи и многих других локализаций выросла в несколько раз, успехи в лечении РПЖ менее значимы [2]. В 2019 г. знаменательным

событием общества по лечению РПЖ стала публикация отчета, по данным которого пятилетняя выживаемость пациентов возросла на 3% за последние 8 лет [3].

Московская статистика отражает общемировые тенденции в структуре заболеваемости и смертности при этом заболевании. По данным московского городского канцер-регистра, число зарегистрированных пациентов выросло почти на 50% — с 1007 в 2000 г. до 1500 в 2018 г., число умерших за это же время возросло более чем на 70% — с 1074 до 1867 человек. При этом однодневная летальность снизилась за тот же период с 74,8 до 63,99%, что обусловлено улучшением диагностики заболевания на ранних стадиях и лучшими результатами хирургического лечения. Однако пятилетняя выживаемость не имеет стойкой тенденции к увеличению в последние годы.

История лечения РПЖ неразрывно связана с успехами в развитии хирургической техники, анестезиологии и реанимации. Двадцатый век — век хирургического лечения РПЖ и попыток улучшить его результаты. Несмотря на то что первую успешную серию из 37 операций по поводу рака головки поджелудочной железы представил Аллен Уиппл еще в 30-е годы с послеоперационной летальностью 31% [4], в течение сорока последующих лет попытки улучшить результаты были безуспешны. Летальность оставалась на уровне 20–40%, частота осложнений достигала 60%, а пятилетняя выживаемость была 5–6% [5].

Ключ к снижению летальности после панкреатодуоденальной резекции был найден коллективом хирургов под руководством профессора Джона Кэмерона из клиники Джона Хопкинса, США [6]. Увеличив долю панкреатодуоденальных резекций, выполняемых в клинике, от всего объема подобных операций штата Мэриленд с 21 до 59% в течение 10 лет, коллективу удалось выполнить около полутора тысяч операций. Это привело к снижению летальности до 1% к 1995 г., в то время как в других клиниках штата этот показатель оставался на уровне 12–19%. Этот пример

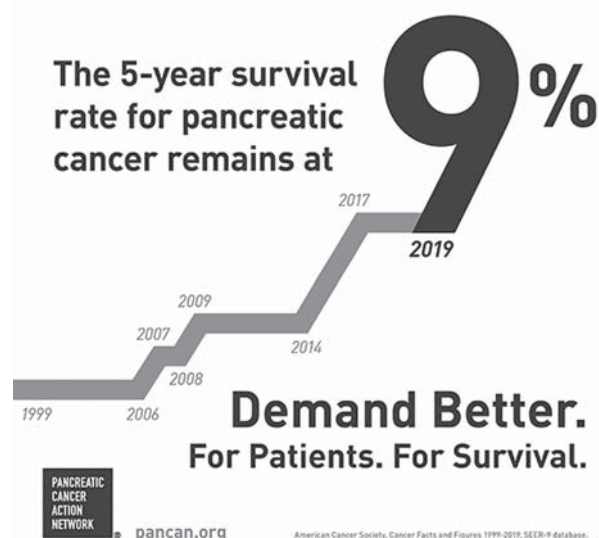


Рисунок. Пятилетняя выживаемость при РПЖ [3].
Fig. The 5-year survival rate for pancreatic cancer [3].

является одним из самых успешных, свидетельствующих о важности централизации пациентов в высокопоточковых центрах [7].

Несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении рака, отдаленные онкологические результаты оставались на прежнем низком уровне. На фоне массового внедрения химиотерапевтического лечения в онкологии эта тенденция не обошла стороной и РПЖ. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы ESPAC-1 [8], проведенном в 2001 г., оценивалась роль послеоперационной химиотерапии 5-фторурацилом (5-ФУ) и химиолучевой терапии в выживаемости пациентов после радикальной операции. Медиана общей выживаемости больных, получивших в адъювантном режиме 5-ФУ, составила 19,7 мес по сравнению с 14 мес в контрольной группе. При этом использование лучевой терапии не улучшило результаты.

Дальнейшие успехи в поисках оптимальной схемы химиотерапии связаны с исследованием CONCO 001 [9], в котором было установлено, что применение гемцитабина позволяет снизить относительный риск смерти на 24% (HR 0,76), увеличивая медиану общей выживаемости с 20,2 мес в контрольной группе до 22,8 мес. При медиане наблюдения 5 лет абсолютная разница в выживаемости между двумя группами составила 10,3%.

Результаты этих двух исследований легли в основу ESPAC-4, в котором было выявлено увеличение пятилетней выживаемости пациентов после радикального лечения РПЖ с 25,5 до 28 мес при комбинированном приеме гемцитабина и капецитабина.

Наконец, наиболее значимые улучшения в безрецидивной выживаемости после оперативного лечения были продемонстрированы в недавнем исследовании PRODIGE24/CCTG (после R0- или R1-резекции) [11]. У пациентов, получивших адъювантную химиотерапию (АХТ) по схеме mFOLFIRINOX, общая выживаемость составила 54,5 мес в сравнении с 35 мес в контрольной группе получивших гемцитабин.

Результаты успешного применения АХТ привели к пересмотру роли хирургии в лечении РПЖ, она перестала рассматриваться как единственный и безальтернативный метод. Задача хирургии сводилась к достижению резекции уровня R0 с минимумом послеоперационных осложнений для скорейшего начала химиотерапии [12].

Если результаты хирургического лечения в высокопоточковых клиниках признавались удовлетворительными, то частота нерадикальных резекций оставалась по-прежнему высокой и достигала в начале 2000-х 30–60% по данным разных авторов [13–16].

Поиски путей уменьшения частоты нерадикальных резекций привели к выделению группы пациентов с высокой вероятностью резекции R1. У таких больных опухоль контактировала с верхней брыжеечной артерией или веной, а также с общей печеночной артерией. Несмотря на выполнимость резекции указанных сосудов, вероятность нерадикальной резекции оставалась высокой. Это привело к возникновению концепции погранично-резектабельного рака — опухоли с высокой вероятностью R1-резекции в случае хирургического лечения на первом этапе [17].

Ряд исследований был направлен на изучение способов повышения R0-резекций у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ. Было установлено, что использование неоадъювантной химиотерапии на предоперационном этапе позволяет повысить вероятность радикальной резекции до уровня первично-резектабельного рака. Так, в японском мультицентровом проспективном рандомизированном исследовании с участием 884 пациентов с погранично-резектабельным раком головки поджелудочной железы проведение неоадъювантной химиотерапии на предоперационном этапе позволило увеличить частоту R0-резекций с 71,9 до 88,3%. Это отразилось на отдаленных результатах. В основной группе медиана выживаемости составила 25,9 мес, в контрольной — 19 мес. [18].

Если несколько лет назад выбор первичного метода лечения пациента с погранично-резектабельным РПЖ был прерогативой хирурга или онкологического консилиума, то рекомендации последнего года требуют проведения неоадъювантной химиотерапии на первом этапе в обязательном порядке.

Изучив положительное влияние на отдаленные результаты лечения адъювантной и неоадъювантной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком, усилия исследователей в настоящее время направлены на определение роли химиотерапии у пациентов с резектабельными опухолями. Опубликованы результаты исследования II–III фазы Prep-02/JSAP-05 [20], в котором было изучено влияние неоадъювантной терапии на общую выживаемость у пациентов с резектабельным РПЖ. Было установлено, что предоперационная химиотерапия на основе гемцитабина и перорального фторпиримидина (S-1) увеличивает общую выживаемость с 26 до 36,7 мес.

Среди продолжающихся стоит выделить исследование II фазы SWOGS1505, первичный этап которого — двухлетняя выживаемость пациентов с первично-резектабельным раком. В основной группе пациенты получают неоадъювантную терапию в течение 12 нед по схеме mFOLFIRINOX или гемцитабин/наб-паклитаксел перед операцией и после операции. В кон-

трольной группе — только адьювантное лечение. Результаты ожидаются в 2020 г.

Возвращаясь к основной концепции хирургии РПЖ — радикальное лечение с минимумом осложнений для скорейшего начала химиотерапии — основные усилия направлены на внедрение миниинвазивного способа выполнения операции. Лапароскопическая дистальная резекция поджелудочной железы стала методом выбора лечения рака тела и хвоста поджелудочной железы, продемонстрировав в ряде крупных исследований преимущества в виде быстрого восстановления после операции, сопоставимой частоты R0-резекций и количества удаленных лимфоузлов [22].

Единая позиция по лапароскопической панкреатодуоденальной резекции до сих пор не определена. Несмотря на ряд крупных ретроспективных исследований, доказавших онкологическую эффективность и безопасность лапароскопической панкреатодуоденальной резекции, несколько проспективных рандомизированных одноцентровых исследований (PADULAP и PLOT) [23, 24], подтвердивших их результаты, единственное проспективное многоцентровое исследование LEOPARD2 [25] было остановлено в связи с высокой летальностью в группе лапароскопических операций. Критики исследования заявляют о недостаточном качестве подготовки хирургов, участвовавших в исследовании. Согласно программе исследования, в него вошли четверо хирургов с опытом более 50 открытых операций и 20 лапароскопических, работающих в центрах, выполняющих не менее 20 панкреатодуоденальных резекций в год.

Сторонники и противники лапароскопической ПДР сходятся во мнении, что этот способ — прерогатива крупных высокопоточных центров [26]. Этот вывод опирается на исследование М.А. Adam и соавт. [27], рассчитавших пороговое число лапароскопических панкреатодуоденальных резекций в год, необходимое для безопасного их выполнения в клинике. Эта цифра составила 22 операции в год.

В анализе регистра пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция в 2010–2015 гг., опубликованном в 2018 г., выявлен рост доли лапароскопических вмешательств с 12,2% в 2010 г. до 21,4% в 2015 г., а рост числа центров, выполняющих эту операцию миниинвазивным способом, составил 73,8% [28]. При этом было отмечено большое число центров с малым числом операций, а анализ девяностодневной летальности выявил двукратное превышение показателя в госпиталях, где выполняется менее 10 панкреатодуоденальных резекций в год.

Это исследование, как и ряд других, демонстрирует преимущества специализированных вы-

сокопоточных центров в лечении РПЖ в сравнении с клиниками общего профиля. Помимо снижения летальности, улучшение результатов лечения РПЖ достигалось за счет уменьшения частоты осложнений, прямо влияющих на продолжительность хирургического этапа лечения и задерживающих начало химиотерапии. Анализ онкологического регистра выявил также, что частота выбора миниинвазивного доступа для выполнения ПДР на 73% больше в академических центрах, частота осложнений меньше на 23% [29]. В другом исследовании, проведенном в Голландии, было установлено, что частота прохождения химиотерапии после хирургического лечения варьировала от 26 до 74% и была больше в специализированных академических клиниках [30]. В целом доля пациентов, получающих АХТ, не превышала 60%, сопоставимая цифра также приведена для исследований, проведенных в США и Японии. Анализ причин отказа от проведения химиотерапии выявил, что частота проведения химиотерапии была достоверно ниже у пациентов с опухолью T1, в возрасте старше 75 лет, а также у тех, у кого этап хирургического лечения занимал более 8 нед в связи с осложненным течением послеоперационного периода [31]. Авторы подчеркивали, что положительный эффект от АХТ имелся и у пациентов с T1 опухолями, так как факторами, влияющими на продолжительность жизни, являются не размер опухоли, а ее N-статус и наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии [32]. Изучение других факторов выявило позитивный эффект вне зависимости от возраста пациента и времени начала химиотерапии.

Резюмируя изложенное, в настоящее время можно выделить несколько ключевых принципов лечения РПЖ:

1. Широкое использование неoadьювантной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным РПЖ. Тенденция к расширению показаний к использованию неoadьювантной химиотерапии при первично-резектабельном РПЖ.

2. Достижение уровня радикальности R0 с минимальным числом послеоперационных осложнений с целью скорейшего создания условий для начала АХТ как основная задача хирургического лечения.

3. Проведение АХТ у всех пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Поиск маркеров для ранней диагностики и мишеней для индивидуализации лекарственного лечения являются основными направлениями научного поиска, целью которого служат улучшение результатов лечения и снижение смертности от РПЖ.

Список литературы [References]

- Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <http://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69 (1): 7–34. <http://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Society A.A.C. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2019.
- Whipple A.O., Parsons W.B., Mullins C.R. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann. Surg.* 1935; 102 (4): 763–779.
- Griffin J.F., Poruk K.E., Wolfgang C.L. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. *Chin. J. Cancer Res.* 2015; 27 (4): 332–348. <http://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.06.07>.
- Cameron J.L., Riall T.S., Coleman J., Belcher K.A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann. Surg.* 2006; 244 (1): 10–15.
- Meguid R.A., Ahuja N., Chang D.C. What constitutes a “high-volume” hospital for pancreatic resection? *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 206 (4): 622. e1–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007>.
- Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H., Bassi C., Dunn J.A., Hickey H., Beger H., Fernandez-Cruz L., Dervenis C., Lacaine F., Falconi M., Pederzoli P., Pap A., Spooner D., Kerr D.J., Büchler M.W. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (12): 1200–1210.
- Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013; 310 (14): 1473–1481. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.
- Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluy O., O'Reilly D.A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S., Meyer T., Gillmore R., Anthony A., Lind P., Glimelius B., Falk S., Izbicki J.R., Middleton G.W., Cummins S., Ross P.J., Wasan H., McDonald A., Crosby T., Ma Y.T., Patel K., Sherriif D., Soomal R., Borg D., Sothi S., Hammel P., Hackert T., Jackson R., Büchler M.W. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
- Conroy T. et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18_suppl): LBA4001-LBA4001.
- Howard T.J., Krug J.E., Yu J., Zyromski N.J., Schmidt C.M., Jacobson L.E., Madura J.A., Wiebke E.A., Lillemoe K.D. A margin-negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10 (10): 1338–1345; discussion 1345–1346.
- Benassai G., Mastroianni M., Quarto G., Cappiello A., Giani U., Mosella G. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir. Ital.* 2000; 52 (3): 263–270.
- Millikan K.W. et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. (0003–1348 (Print)).
- Sohn T., Yeo C.J., Cameron J.L., Koniaris L., Kaushal S., Abrams R.A., Sauter P.K., Coleman J., Hruban R.H., Lillemoe K.D. Resected adenocarcinoma of the pancreas – 616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J. Gastrointest. Surg.* 2000; 4 (6): 567–579.
- Richter A., Niedergethmann M., Sturm J.W., Lorenz D., Post S., Trede M. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-Year Experience. *World J. Surg.* 2003; 27 (3): 324–329.
- Varadhachary G.R., Tamm E.P., Abbruzzese J.L., Xiong H.Q., Crane C.H., Wang H., Lee J.E., Pisters P.W., Evans D.B., Wolff R.A. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (8): 1035–1046.
- Nagakawa Y., Nagakawa Y., Sahara Y., Hosokawa Y., Murakami Y., Yamaue H., Satoi S., Unno M., Isaji S., Endo I., Sho M., Fujii T., Takishita C., Hijikata Y., Suzuki S., Kawachi S., Katsumata K., Ohta T., Nagakawa T., Tsuchida A. Clinical impact of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in borderline resectable pancreatic cancer: analysis of 884 patients at facilities specializing in pancreatic surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26 (6): 1629–1636. <http://doi.org/10.1245/s10434-018-07131-8>.
- Tempero M.A., Malafa M.P., Chiorean E.G., Czirto B., Scaife C., Narang A.K., Fountzilas C., Wolpin B.M., Al-Hawary M., Asbun H., Behrman S.W., Benson A.B., Binder E., Cardin D.B., Cha C., Chung V., Dillhoff M., Dotan E., Ferrone C.R., Fisher G., Hardacre J., Hawkins W.G., Ko A.H., LoConte N., Lowy A.M., Moravek C., Nakakura E.K., O'Reilly E.M., Obando J., Reddy S., Thayer S., Wolff R.A., Burns J.L., Zuccarino-Catania G. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2019; 17 (3): 202–210. <http://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0014>.
- Unno M. et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-05). *J. Clin. Oncol.* 2019; 37 (4_suppl): 189–189.
- Sohal D. et al. SWOG S1505: Initial findings on eligibility and neoadjuvant chemotherapy experience with mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37(4_suppl): 414–414.
- Mesleh M.G., Stauffer J.A., Asbun H.J. Minimally invasive surgical techniques for pancreatic cancer: ready for prime time? *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* 2013; 20 (6): 578–582.
- Palanivelu C., Senthilnathan P., Sabnis S.C., Babu N.S., Srivatsan Gurumurthy S., Anand Vijai N., Nalankilli V.P., Praveen Raj P., Parthasarathy R., Rajapandian S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (11): 1443–1450. <http://doi.org/10.1002/bjs.10662>.
- Poves I., Burdío F., Morató O., Iglesias M., Radosevic A., Ilzarbe L., Visa L., Grande L. Comparison of perioperative outcomes between laparoscopic and open approach for

- pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 2018; 268 (5): 731–739. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002893>.
25. van Hilst J., de Rooij T., Bosscha K., Brinkman D.J., van Dieren S., Dijkgraaf M.G., Gerhards M.F., de Hingh I.H., Karsten T.M., Lips D.J., Luyer M.D., Busch O.R., Festen S., Besselink M.G. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (3): 199–207. [http://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30004-4](http://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30004-4).
 26. Strobel O., Büchler M.W. Laparoscopic pancreatoduodenectomy: safety concerns and no benefits. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (3): 186–187.
 27. Adam M.A., Thomas S., Youngwirth L., Pappas T., Roman S.A., Sosa J.A. Defining a hospital volume threshold for minimally invasive pancreaticoduodenectomy in the United States. *JAMA Surg.* 2017; 152 (4): 336–342. <http://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4753>.
 28. Torphy R.J., Friedman C., Halpern A., Chapman B.C., Ahrendt S.S., McCarter M.M., Edil B.H., Schulick R.D., Gleisner A. Comparing short-term and oncologic outcomes of minimally invasive versus open pancreaticoduodenectomy across low and high volume centers. *Ann. Surg.* 2018. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002810>.
 29. Mirkin K.A., Greenleaf E.K., Hollenbeak C.S., Wong J. Minimally invasive surgical approaches offer earlier time to adjuvant chemotherapy but not improved survival in resected pancreatic cancer. *Surg. Endosc.* 2018; 32 (5): 2387–2396. <http://doi.org/10.1007/s00464-017-5937-7>.
 30. Bakens M.J., van der Geest L.G., van Putten M., van Laarhoven H.W., Creemers G.J., Besselink M.G., Lemmens V.E., de Hingh I.H. The use of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer varies widely between hospitals: a nationwide population-based analysis. *Cancer Med.* 2016; 5 (10): 2825–2831. <http://doi.org/10.1002/cam4.921>.
 31. Wu W., He J., Cameron J.L., Makary M., Soares K., Ahuja N., Rezaee N., Herman J., Zheng L., Laheru D., Choti M.A., Hruban R.H., Pawlik T.M., Wolfgang C.L., Weiss M.J. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (9): 2873–2881. <http://doi.org/10.1245/s10434-014-3722-6>.
 32. Chen J.W., Bhandari M., Astill D.S., Wilson T.G., Kow L., Brooke-Smith M., Toouli J., Padbury R.T. Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB (Oxford)*. 2010; 12 (2): 101–108. <http://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00140.x>.