

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

Эпидемиологические аспекты

ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ПОДЕЛИЛИСЬ СОБСТВЕННЫМИ РАЗРАБОТКАМИ И НАБЛЮДЕНИЯМИ В РАМКАХ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ», ОРГАНИЗОВАННОЙ НА БАЗЕ ГомГМУ.

По данным GLOBOCAN (2020), рак поджелудочной железы (РПЖ) находится на 15-м месте среди онкопатологий по уровню заболеваемости — 4,9 случая на 100 тысяч населения. Больше всего случаев РПЖ регистрируется в Китае, США, Японии, Германии и России.

Риск заболеть РПЖ имеет 1 из 64 жителей страны. При этом наблюдаются существенные различия в разных регионах мира. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности — в регионах с очень высоким и высоким индексом человеческого развития, среди которых и Беларусь.

— За последние 20 лет заболеваемость РПЖ в мире увеличилась на 50 %, что составляет 2,6 % ежегодного прироста, — отмечает заведующий лабораторией абдоминальной онкопатологии РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, доктор мед. наук **Андрей Шмак**. — К 2040 году прогнозируется увеличение показателя заболеваемости этим видом рака на 78 %. Максимальный прирост ожидается в странах Азии, Африки, Латинской Америки и Карибского бассейна. В Европе заболеваемость увеличится на 29,3 %, причем в странах, расположенных выше экватора, показатель вырастет среди мужчин, ниже экватора — среди женщин.

В структуре смертности среди онкозаболеваний РПЖ занимает 9-е место — 4,5 случая на 100 тысяч населения. По данным эпидисследований, к 2040 году прогнозируется увеличение смертности от РПЖ на 79,9 %.

Согласно статистике, в США отмечается увеличение частоты выявления рака дистального отдела ПЖ. Также чаще стали диагностировать ранние стадии РПЖ и реже — 4-ю.

Одной из тенденций в эпидемиологии РПЖ является рост заболеваемости данной патологией среди молодых. Факторы, способствующие развитию РПЖ у людей до 50 лет, — генетические мутации, курение, ожирение.

В Европе, отмечает Андрей Шмак, происходят практически такие же изменения. По данным европейского канцер-регистра, в 2021 году в регионе от злокачественных новообразований умрет 1,2 миллиона человек. Несмотря на прогресс в работе онкологической службы, результаты лечения РПЖ остаются неудовлетворительными.

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РПЖ:

- высокий удельный вес пожилых людей;
- нездоровый образ жизни;
- метаболические нарушения;
- доступность медицины и уровень ее развития;
- осведомленность о здоровье в регионах с высоким и очень высоким индексом человеческого развития.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ВЫСОКОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ РПЖ:

1. Анатомическое расположение органа, затрудняющее диагностику ранних стадий. Только у 15–20 % пациентов возможно хирургическое вмешательство, т. к. в большинстве случаев заболевание выявляется в запущенном состоянии.
2. Агрессивное биологическое поведение опухоли, характеризующееся ранним метастазированием. Отдаленные метастазы выявляются у более чем 50 % пациентов на момент установления диагноза или диагностируются в ближайшее время после радикального хирургического вмешательства.
3. Физиологические аспекты РПЖ. Признаки экзокринной недостаточности ПЖ, приводящие к нарушению трофологического статуса, эндокринной дисфункции ПЖ (присутствует у 90 % пациентов на момент постановки диагноза). Пациенты с кахексией плохо переносят лечение, о чем свидетельствует снижение выживаемости после панкреатэктомии или химиотерапии.

4. РПЖ проявляет устойчивость ко многим противоопухолевым препаратам. Лечение характеризуется быстрым прогрессированием, низкой частотой ответа на терапию.

По данным белорусского канцер-регистра, за последние 23 года заболеваемость РПЖ увеличилась на 59,3 %, смертность от РПЖ — на 55,3 %. В прошлом году заболеваемость составила 13,7 на 100 тысяч населения, смертность — 11,8 на 100 тысяч населения. В структуре онкозаболеваемости в минувшем году РПЖ среди мужчин занимал 9-е место, среди женщин — 12-е, в структуре смертности от онкопатологий — 7-е и 5-е места соответственно.

Отмечается тенденция к увеличению заболеваемости РПЖ в раннем возрасте (до 40 лет) — на 25 % за последние 20 лет.

Заболеваемость раком головки ПЖ за последние 20 лет увеличилась на 28 %, тела — на 125 %, хвоста — на 400 %.

Отдаленные пятилетние результаты лечения данной патологии за последние 20 лет увеличились с 5,9 % до 23 %. Наилучшие результаты наблюдаются при лечении локализованных стадий заболевания. В 2020 году отдаленные пятилетние результаты лечения при 1-й стадии составили 30,8 %.

Андрей Шмак представил результаты последних научных рандомизированных исследований резектабельного и погранично резектабельного РПЖ.

Так, в рамках исследования SWOG S1505 изучена эффективность двух режимов периперационной химиотерапии резектабельного РПЖ: 1-й — по 3 курса mFOLFIRINOX, 2-й — по 3 курса Gem/nab paclitaxel. Предоперационное лечение перенесли по 96 % пациентов в обеих группах. Периперационную химиотерапию завершили 84 % и 85 % пациентов. Частота хирургических вмешательств — 73 % и 70 %. У 42 % в группе с Gem/nab paclitaxel отмечен полный или выраженный посттерапевтический эффект на химиотерапию (в группе с mFOLFIRINOX — 25 %). Послеоперационное лечение в адъювантном режиме перенесли

по 60 % пациентов. Завершили лечение 49 % и 40 % соответственно. Медиана выживаемости в группе с mFOLFIRINOX — 11 месяцев, с Gem/nab paclitaxel — 14. Медиана общей выживаемости — 22 и 23 месяца, двухлетней — 41,6 % и 48,8 % соответственно.

Исследование показало возможность использования двух режимов периперационной химиотерапии в комплексном лечении, а также недостаточное увеличение выживаемости в сравнении с историческим контролем.

В ходе исследования погранично резектабельного РПЖ оценены хирургический и комбинированный подходы в лечении. В качестве неоадъювантного воздействия использовались режимы mFOLFIRINOX, Gem/Car либо химиолучевой терапии (ХЛТ). Частота резекций в группе хирургического лечения составила 62 %, неоадъювантной терапии — 55 %. Отдаленные результаты лечения по анализу одногодичной выживаемости: 40 % в группе хирургического лечения, 65 % в группе с ХЛТ в предоперационном периоде, 84 % в группе с mFOLFIRINOX (эффективен в первую очередь при метастатическом РПЖ).

В рамках презентации онкологов волновал вопрос скрининга РПЖ. **Андрей Шмак** поделился мнением:

Сравнительно невысокая на сегодня заболеваемость РПЖ и отсутствие значимых диагностических маркеров сводят ситуацию к тому, что скрининг целесообразен только в группе с наследственной патологией. В общей популяции высока вероятность ложно-негативных результатов. В качестве экспериментального метода диагностики большое значение придается эндоУЗИ. Однако на данном этапе следует отметить низкую оснащенность данным оборудованием, а также небольшой опыт специалистов в этом направлении.

Всесторонний взгляд

Результатами метода комплексного лечения поделился младший научный сотрудник лаборатории абдоминальной онкопатологии РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова **Евгений Мартынов**:

— Результаты хирургического лечения приблизились к пределу своих возможностей и остаются неудовлетворительными, что требует поиска новых вариантов комбинированной терапии. Нами разработан **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1–3-й СТАДИЙ**, который заключается в применении комплексного метода с использованием периперационной

химиолучевой терапии, направленного на снижение риска развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов.

— Мультимодальный подход путем применения периперационной химиолучевой терапии характеризуется удовлетворительной переносимостью, не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, летальности. Применение комплексного подхода позволило улучшить трехлетние показатели лечения за счет снижения частоты развития генерализации опухолевого процесса, — резюмировал Евгений Мартынов.

АЛГОРИТМ

- | | | |
|--|--|--|
| <p>1</p> <p>Неоадъювантная ХЛТ — РОД 4 Гр, СОД 32 Гр + капецитабин 1250 мг/м² в сутки.</p> | <p>2</p> <p>На 5-е сутки — радикальное хирургическое лечение.</p> | <p>3</p> <p>Адъювантная ХЛТ — РОД 2 Гр, СОД 40 Гр + капецитабин 1250 мг/м² в сутки. Далее монокимиотерапия (амбулаторно) — капецитабин 1250 мг/м² в сутки до 6 месяцев.</p> |
|--|--|--|

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Возможности одноэтапных операций

Специалисты ГОКОД и кафедры онкологии ГомГМУ провели исследование, направленное на анализ непосредственных и отдаленных результатов одноэтапных операций у пациентов с резектабельным раком головки ПЖ, осложненным механической желтухой. Полученные данные озвучил заведующий кафедрой онкологии ГомГМУ, кандидат мед. наук, доцент **Игорь Михайлов**.

Основная группа I — панкреатодуоденальная резекция (ПДР), 31 пациент, общий билирубин до операции >100 мкмоль/л; контрольная группа II — ПДР, 38 пациентов, общий билирубин до операции до 100 мкмоль/л; контрольная группа III — предоперационное билиарное дренирование (ПБД), ПДР, 68 пациентов, общий билирубин до дренирования 125–720 мкмоль/л. В каждой группе примерно одинаковый удельный вес пациентов, получивших адъювантную химиотерапию. Преобладала протоковая аденокарцинома, но в группе II больший удельный вес нейроэндокринных опухолей. Основная доля пациентов — с IIA и IIB стадиями. Длительность желтухи в группе I — 13 дней, II — 11, III — 16.

Среди вариантов билиарного дренирования более 95 % составили билиодигестивные анастомозы и наружное дренирование. Срок между дренированием и радикальным вмешательством — 28 дней (в отдельных случаях — около 2 лет). Большинство операций — ПДР. С 2017 года выполняются пилоросохраняющие ПДР.

— Наиболее частым осложнением и единственной причиной смерти стала панкреатическая фистула. Умерло по пациенту в I и II группах, 4 — в III группе, — говорит Игорь Викторович. — Мы пришли к выводу, что при нейроэндокринной опухоли выживаемость значительно выше, чем при протоковой аденокарциноме и более редких формах аденокарциномы, поэтому из дальнейшего анализа нейроэндокринную опухоль исключили.

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость составила 25 % в основной группе, 30 % — в группе II, 2,4 % — в группе III. Низкие показатели выживаемости при 2-этапном хирургическом лечении могут объясняться повышением риска диссеминации опухолевых клеток при лапаротомии, пункции опухоли и задержкой проведения радикальной операции. Выживаемость после 2-этапных вмешательств не зависела от тяжести механической желтухи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Проведение одноэтапного радикального хирургического лечения рака головки ПЖ у пациентов основной группы не сопровождалось ростом частоты послеоперационных осложнений и летальности в сравнении с пациентами контрольных групп.
- Целесообразно дальнейшее изучение проблемы в рамках проспективного исследования, включающего пациентов с уровнем общего билирубина выше 250 мкмоль/л (при отсутствии выраженной коагулопатии и других серьезных факторов риска).
- Наблюдалась отчетливая тенденция к более высокой пятилетней выживаемости пациентов (и достоверно более высокая выживаемость при IIA стадии) после одноэтапных операций в сравнении с пациентами, перенесшими предоперационное билиарное дренирование.
- Выживаемость пациентов группы III неудовлетворительна как в случае наложения билиодигестивных анастомозов, так и при наружном дренировании. При невозможности проведения одноэтапного хирургического лечения целесообразно шире применять с целью ПБД эндоскопическое стентирование желчных протоков, не оказывающее (по данным литературы) негативного влияния на отдаленную выживаемость.
- Целесообразно проведение проспективного клинического исследования с применением у пациентов, перенесших ПБД, неадъювантной полихимиотерапии.

К вопросу иммунотерапии

Заведующий кафедрой онкологии БГМУ, доктор мед. наук, профессор **Александр Прохоров** поделился результатами иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток (ДК) в комплексном лечении резектабельного РПЖ. Как отметил докладчик, несмотря на то, что многие десятилетия ученые пытаются найти эффективный метод борьбы с РПЖ, из-за биологии опухоли, ее агрессивности и малой чувствительности к химиотерапии большого прогресса в лечении не наблюдается. При протоковой аденокарциноме ПЖ, самой злокачественной опухоли ПЖ, пятилетняя выживаемость после радикального лечения не превышает 1 %.

— Иммунотерапия на основе аутологичных ДК при РПЖ является новым методом лечения и в республике применяется впервые. Работу по оценке ее эффективности, в том числе при других эпителиальных опухолях, проводим совместно с Институтом биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Первые исследования выполнены в рамках научно-технических проектов, и по результатам Минздрава утверждена инструкция по применению этого метода, — пояснил Александр Прохоров. — В основную группу исследования по эффективности иммунотерапии вошли 26 пациентов с поражениями головки, тела и хвоста ПЖ со стадиями IВ–III, перенесших радикальную операцию, адъювантную химиотерапию с последующей клеточной иммунотерапией. Это исключительно пациенты с протоковой аденокарциномой, результаты лечения при которой самые неблагоприятные. Контрольную группу составили 152 человека без отдаленных метастазов, перенесшие радикальную операцию и адъювантную химиотерапию.

Протокол лечения в основной группе включал радикальное хирургическое лечение (ПДР/ППДР — 18 пациентов, дистальная резекция — 7, панкреатодуоденэктомия — 1) + химиотерапию (гемцитабин/FOLFIRINOX) + иммунотерапию (1–13 курсов: 1 курс — 5 введений вакцины); в контрольной группе — ПДР/ППДР (105 пациентов), дистальная резекция (36), панкреатодуоденэктомия (10) + химиотерапия (гемцитабин/FOLFIRINOX).

Морфологический тип опухоли и оценка экспрессии рецепторов опухоли проводились на основании гистологического и иммуногистохимического исследований (WT1, MUC1, S100, Chromogranin A, E-cadherin) на кафедре патологической анатомии БГМУ.

— Иммуногистохимическое исследование выполнялось в том числе для исключения нейроэндокринной дифференцировки опухоли и показало, что наиболее высокая экспрессия была к рецепторам MUC1, CD34, E-cadherin. Это позволило при подготовке вакцины кроме лизата опухоли использовать искусственные пептиды MUC1 и WT1, — подчеркнул Александр Прохоров.

Контроль и наблюдение за пациентами включали клиническое и лабораторное обследование, УЗИ ОБП, КТ с ангиографией, определение числа циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови, определяемых как EpCAM+CD45-клетки, и антиген-специфических Т-клеток (ASC) (CD154+IFN- γ +ASC).

Для 26 пациентов подготовлено и введено 250 единиц биомедицинского клеточного продукта (БМКП), 834,1 млн клеток (среднее количество ДК в единице дозы БМКП, введенных пациентам, составляло 2–3,8 млн клеток).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ. До начала иммунотерапии дендритными клетками количество ЦОК в крови колебалось от 1,5 до 5 клеток/мл крови, после лечения у 91 % пациентов их число составило менее 0,5 клеток/мл крови, что является благоприятным прогностическим признаком. После вакциноотерапии установлено, что количество антиген-специфических клеток возросло с 0,25 клеток/мл крови до 0,55, что также свидетельствовало об иммунном ответе. Что интересно: повышение показателя отмечено у 19 пациентов, снижение — у 2, у одного пациента существенных изменений не выявлено. Это, по словам Александра Прохорова, может являться одним из маркеров неэффективности лечения, но требуются дополнительные исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ. Одногодичная летальность в основной и контрольной группах составила 11,5 % и 33,8 % соответственно. Двухлетняя смертность в основной группе — 3,8 % (1 пациент, III ст.), трехлетняя выживаемость без прогрессирования отмечена у 65,4 % (17 человек, IВ–IIB ст.), с прогрессированием — 11,6 % (3 человека, IIA–III ст.). В основной группе пятилетняя выживаемость оценена только у 2 пациентов (7,7 %, IВ–IIB ст.). В ближайший год ожидается дополнение к последней группе 17 пациентов, переживших 3 года без прогрессирования. Медиана до прогрессирования в контрольной группе составила 17 месяцев, трехлетняя выживаемость — 21,2 %, пятилетняя выживаемость достигнута у 11,3 %.

Учитывая неудовлетворительные результаты химиотерапии у пациентов с нерезектабельными опухолями и метастатическим процессом к началу лечения, специалисты провели у некоторых дополнительно к химиотерапии от 2 до 5 циклов иммунотерапии ДК.

Александр Прохоров поделился клиническим случаем. Пациентка с протоковой аденокарциномой тела и хвоста ПЖ, тотальным метастатическим поражением печени и асцитом была включена в исследование. Спустя полгода лечения количество метастатических очагов резко уменьшилось (по данным МРТ), асцит разрешился. Пациентка продолжала наблюдаться 1,2 года, до окончания научно-технического проекта. Через 3 месяца после завершения вакциноотерапии стали вновь появляться очаги в печени и асцит. Через полгода женщина погибла.

— Этот клинический случай показал, что иммунотерапия может иметь место в комбинированном лечении у пациентов с нерезектабельными опухолями, — уверен Александр Викторович.

Предварительный анализ результатов позволяет заключить, что основными неблагоприятными факторами прогноза лечения пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой ПЖ являются сосудистая инвазия опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, повышение уровня ЦОК более 0,5 клеток/мл крови и отсутствие изменений уровня АСК.

Определение ЦОК и АСК — объективные параметры эффективности как иммунотерапии ДК, так и химиотерапии. Достоверная оценка эффективности иммунотерапии на основе аутологичных ДК возможна после формирования большой репрезентативной группы пациентов. Также требует сравнительной оценки эффективности биологического клеточного продукта на основе лизата опухоли или искусственных пептидов.

Р. С.

С докладами выступили также директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН, кандидат мед. наук, доцент **Андрей Гончаров**, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 ГомГМУ, доктор мед. наук, профессор **Залимхан Дундаров**, специалисты ГОКОД — заведующий рентгеновским отделением **Михаил Гапенко**, заведующий патологоанатомическим отделением, кандидат мед. наук **Сергей Ачинович**, заведующая отделением химиотерапии №1 Ирина Савченко, заведующий онкоабдоминальным отделением **Вадим Кудряшов**, врач отделения УЗИ **Константин Мурашко**, врач — радиационный онколог **Татьяна Ковалева**, а также коллега из России — заведующий кафедрой онкологии Курского ГМУ, кандидат мед. наук, доцент **Владимир Хвостовой**.

Анжелика Савченко, «МВ».