тверская государственная медицинская академия Кафедра факультетской хирургии с курсом онкологии

## Рак поджелудочной железы



Проф.,д.м.н. Чирков Р.Н.

#### Статистика рака поджелудочной железы

- 13 место для обоих полов
- 8 место по смертности
- 232306 ежегодно вновь заболевших
- 227028 ежегодно умирает от РПЖ
- Соотношение смертности и заболеваемости 0,98
- 61% в развитых странах
- От 7 до 9/100000 у мужчин
- От 4 до 6/100000 у женщин
- Показатели смертности
  - 8,5/100000 для мужчин (средний возраст 63,5)
  - 4,5/100000 для женщин (средний возраст 70)

### Эпидемиология и факторы риска рака поджелудочной железы

- Возраст
- п. Курение
- III. Характер диеты
- IV. Промышленные вредности
- v. Диабет
- VI. Xp. панкреатит
- VII. Наличие физических нагрузок
- VIII. Ожирение
  - іх. Высокий рост

Возраст

Средний возраст 72 года
Около 15% пациентов в возрасте моложе
55 лет

#### Курение

Доказана негативная роль курения — сильный и бесспорный фактор При курении более 40 сигарет в день риск увеличивается в 10 раз На аутопсии у курящих гиперпластические изменения в эпителии протоков



Уменьшение числа курящих в странах на 20% практически сокращает заболеваемость у 68000

#### Диета

Избыточное употребление жиров, животных белков, пища повышенной калорийности и уменьшение количества в диете фруктов и овощей

Употребление ненасыщенных жирных кислот (линолевая и линоленовая)

Усиление выработки холецистокинина в слизистой ДПК

Предраковые заболевания поджелудочной железы

- Промышленные факторы
  - Хлористые углеводороды
  - Аммоний
  - Ртуть
  - Никель
  - Инсектициды
  - Пестициды
  - Красители

Риск увеличивается на 12%

- Семейный рак поджелудочной железы 5%
  - Генетические синдромы, связанные с семейным раком поджелудочной железы
- Атаксия телеангиоэктазия
- Наследственный панкреатит
- Наследственный полипоз, рак толстой кишки
- Мутации гена BRCA-2
- Синдром Пейтца-Егерса
- Герминальные мутации Р16
- Семейный синдром атипичных множественных невусов и меланом

#### ■Диабет

У пациентов страдающих диабетом более 5 лет в 2 раза чаще бывает рак поджелудочной железы

#### - Хронический панкреатит

- увеличивает риск в 5 раз
- наличие в анамнезе операций на органах гепатобилиарной зоне

### Молекулярно-биологические изменения при раке поджелудочной железы

2 категории генов, ответственных за панкреатический туморогенез

Онкогены K-ras, AKT-2

активация транскрипторного фактора (NFkB)

торможение апоптоза

снижение контроля за кодированием белка

активирование образования MTS

активирование лекарственной и радиорезистентности

Супрессорные гены p16, тp53, CMAD4, BRCA-2

ген р16 (инактивирован вследствие мутации р16/RB1, делеция одной из двух аллелей или гиперметилирование (Sp), что приводит к потере контроля за клеточным циклом и дисрегуляции клеточного роста, из-за сдерживающего влияния р16 цикла D1 (CDK1-комплекс)

гипоэкспрессия (или делеция) супрессорного гена DPC-4 клетка не отвечает на сдерживающую регуляцию пролиферации со стороны трансформирующего фактора роста белка

мутация супрессорного гена p53 в стабильных доменах в коротких плечах 17-й хромосомы эффект снижается дифференцировка клеток (синдром Ли-Фраумени)

мутации BRCA-2 в 13-й хромосоме

эффект связывание белка Rad-51, который в норме вовлечен в процесс исправления дефектов ДНК

гиперэкспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFP), в частности her2/neu

эффект уменьшение апоптоза, усиление клеточного деления, стимуляция ангиогенеза, потеря дифференцировки

гиперэкспрессия рецептора фибробластного фактора

стимуляция роста эндотелия и ангиогенеза, эффект трансформирующего фактора роста альфа (митоген эндотелия) и инсулин-подобного фактора роста

### Патоморфологические аспекты рака поджелудочной железы

Ткани поджелудочной железы

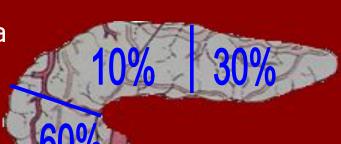
- Протоковые
- Ацинарные
- Эндокринные
- Соединительнотканные
- Эндотелиальные
- Димфоциты

90% аденокарцинома

кистозные серозно-кистозные цистаденокарциномы

**APUDомы** 

Лимфома



#### Метастазы в:

- печень
- лимфатические узлы

• легкие

• брюшину

- MO3F
- надпочечник

#### Стадирование процесса осуществляется по системе TNM

- T1 опухоль не распространяется за пределы pancreas
- T2 опухоль распространяется на двенадцатиперстную кишку, желчные протоки
- Т3 опухоль распространяется на желудок, селезенку, ободочную кишку и др.
- N1, N2 стандартные (верхние и задние панкреатичекие и дуоденальные лимфоузлы, портальные, чревные, брыжеечные лимфоузлы)

Стадия 1

Стадия 2

Стадия 3

Стадия 4

 $T_1N_0M_0$ 

 $T_2N_0M_0$ 

 $T_3N_0M_0$ 

 $T_{\text{любое}} N_1 M_0$ 

 $\mathsf{T}_\mathsf{любое} \mathsf{N}_\mathsf{любое} \mathsf{M}_1$ 

М – печень, легкие, брюшина

#### Симптомы рака поджелудочной железы

- Механическая желтуха (симптом Курвуазье)
- Болевой синдром
- Необъяснимая потеря веса при сохранившемся аппетите (нарушение внешнесекреторной функции)
- Анорексия (сдавление ДПК и желудка)
- Депрессивная симптоматика
- Образование тромбов в v.portae (тромбофлебиты, болезнь Труссо)
- ♦ Асцит (MTS в брюшину, тромбоз v.portae)
- ❖ Эпигастральное вздутие, слабость, запоры, сахарный диабет

#### Инструментальная диагностика рака поджелудочной железы

#### Цели:

- Диагностика первичного очага
- Определить потенциальную резектабельность
- Осуществить верификацию процесса на дооперационном этапе

### Инструментальная диагностика рака поджелудочной железы

#### Неинвазивные:

- МРТ брюшной полости
- УЗИ (поджелудочной железы, печеночных протоков)
- КТ брюшной полости
- Рентгенография органов ЖКТ

### Инструментальная диагностика рака поджелудочной железы

#### Инвазивные:

- ФЭГДС
- ФКС
- Пункция
- Видеолапароскопия
- ЭРХПГ
- Лапароскопическое УЗИ (LUS)
- ПЭТ (диф. диагноз между раком и панкреатитом)

#### Лабораторная диагностика Маркеры рака поджелудочной железы

- СА 19-9 олигосахарид (37 ед/мл верхняя граница нормы)
- РЭА гликопротеин, продуцируемый эмбриональным кишечником (2,5-5нг/мл)
- СА 125 (наиболее типичен для рака яичников)

#### Биохимические анализы:

- Белок+фракции
- ПТИ
- Билирубин
- (увеличение прямой фракции)
- Калий, натрий, хлор, кальций

- Глюкоза
- АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ
- Мочевина
- Креатинин
- Холестерин
- Фибриноген

## Лечение рака поджелудочной железы

- Хирургический метод (эффективность 25%)
- Химиотерапевтический метод (таргетная терапия)
- Лучевой метод

#### Хирургический метод

При механической желтухе и опухоли головки поджелудочной железы диаметром менее 3 см показано двухэтапное лечение:

- 1. Наложение билиодигестивного соустья
- 2. Операция Whipple

При раке головки поджелудочной железы – гастропанкреатодуоденальная резекция

При раке тела поджелудочной железы — право-, левосторонняя панкреатэктомия, тотальная панкреатэктомия

При раке хвоста поджелудочной железы – корпорокаудальная или резекция хвоста поджелудочной железы с селезенкой

### Химиолучевая терапия рака поджелудочной железы

■ Рак поджелудочной железы — это химиорезистентная опухоль.

Гемцитабин (gem 1-1,5 мг/м $^2$ )

Таксаны

Оксалиплатин (цисплатин)

Лейковарин

+5FU(50 мг/м²) +ДГТ(40 гр)

#### Таргетная терапия:

Моноклональные антитела (бевацизумаб) против VEGF (васкулярного эндотелиального фактора роста)

Алимта – мультиэнзимный ингибитор

### Прогноз

5-летняя выживаемость не более 5%

#### Перспективы

- Ранняя диагностика
- Усовершенствование дооперационной верификации процесса
- Усовершенствование хирургических резекционных технологий
- Проведение молекулярных разработок для эффективности контроля биологических процессов клетки

# Благодарю за внимание!

