ТВЕРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
Кафедра факультетской хирургии
с курсом онкологии

Рак поджелудочной железы

Проф.,д.м.н.
Чирков Р.Н.

Тверь, 2012г.

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

I. Возраст
II. Курение
III. Характер диеты
IV. Промышленные вредности
V. Диабет
VI. Хр. панкреатит
VII. Наличие физических нагрузок
VIII. Ожирение
IX. Высокий рост

Эпидемиология рака поджелудочной железы

- Возраст

Средний возраст 72 года

Около 15% пациентов в возрасте моложе 55 лет

Эпидемиология рака поджелудочной железы

- 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

нитрозамины

→ ДНК клетки → МУТАЦИЯ ГЕНА p53 (на участках пурин-пиримидин или пурин – пиримидин)

↓ Активация онкогена **K-ras**

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

Эпидемиология рака поджелудочной железы

- 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

Эпидемиология рака поджелудочной железы

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

Риск увеличивается на 12%

Эпидемиология рака поджелудочной железы

- 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 P16
- Семейный синдром атипичных множественных невусов и меланом

Эпидемиология рака поджелудочной железы

- 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

Супрессорные гены p16, тр53, CMAD4, BRCA-2

↓

активация транскрипторного фактора (NFkB)

↓

торможение апоптоза

↓

снижение контроля за кодированием белка

↓

активирование образования MTS

↓

активирование лекарственной и радиорезистентности

ген p16 (инактивирован вследствие мутации p16/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 p16 цикла D1 (CDK1-комплекс)

эффект

гипоэкспрессия (или делеция) супрессорного гена DPC-4

эффект 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

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

Патоморфологические аспекты рака поджелудочной железы

Ткани поджелудочной железы

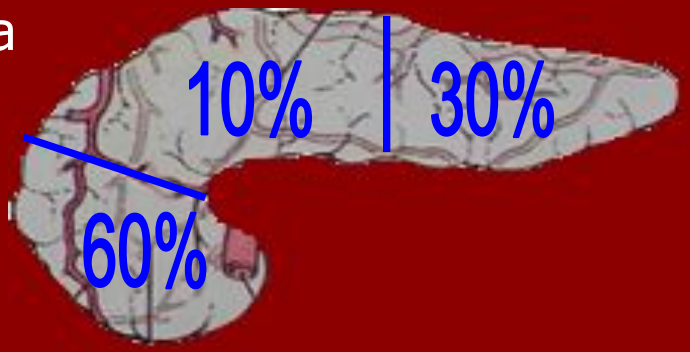
- Протоковые
- Ацинарные
- Эндокринные
- Соединительнотканные
- Эндотелиальные
- Димфоциты

90% аденокарцинома

кистозные → серозно-кистозные
кистозные → цистаденокарциномы

APUDомы

Лимфома



Метастазы в :

- печень
- легкие
- мозг
- надпочечник
- лимфатические узлы
- брюшину

Стадирование процесса осуществляется по системе TNM

- T1 – опухоль не распространяется за пределы pancreas
- T2 – опухоль распространяется на двенадцатиперстную кишку, желчные протоки
- T3 – опухоль распространяется на желудок, селезенку, ободочную кишку и др.

- N1, N2 – стандартные (верхние и задние панкреатичекие и дуоденальные лимфоузлы, портальные, чревные, брыжеечные лимфоузлы)

- M – печень, легкие, брюшина

Стадия 1	$T_1N_0M_0$ $T_2N_0M_0$
Стадия 2	$T_3N_0M_0$
Стадия 3	$T_{любое}N_1M_0$
Стадия 4	$T_{любое}N_{любое}M_1$

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/м^2) +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!