

Химиолучевое лечение опухолей поджелудочной железы, желчного пузыря и желчевыводящих протоков

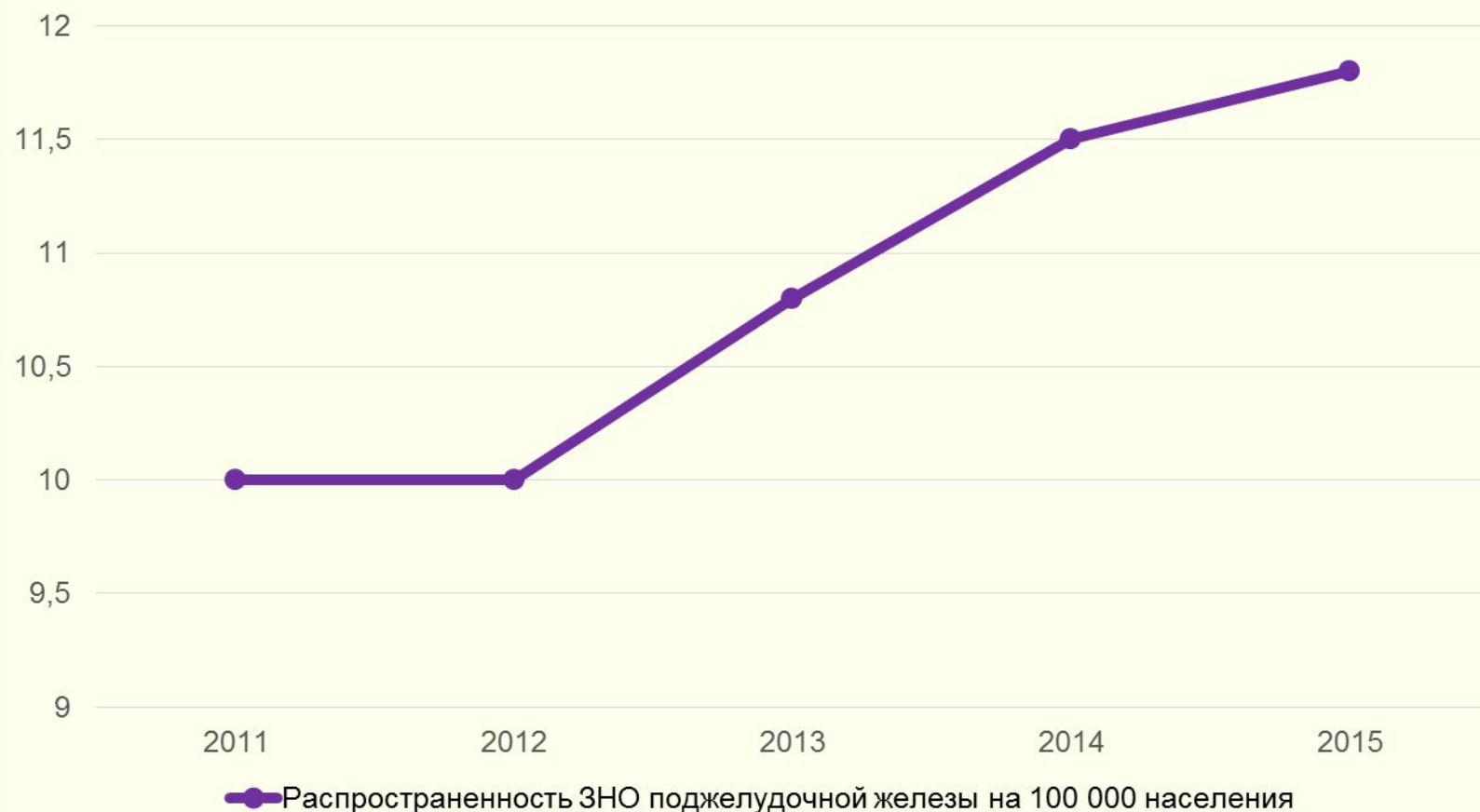


Подготовила
студентка 22 группы 5 курса
лечебного факультета
Солнцева Алина Витальевна

**Рак поджелудочной железы —
злокачественное новообразование,
исходящее из эпителия
железистой ткани или протоков
поджелудочной железы.**

Эпидемиология

Распространенность ЗНО поджелудочной железы на 100 000 населения




Эпидемиология

- За 2015 г. в **России** зарегистрированы **15460** случаев рака поджелудочной железы.
- Индекс накопления контингента больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы – **1,2**.
- Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО поджелудочной железы - **67,7%**


Эпидемиология

- В **Краснодарском крае** за 2015 год было взято на учет впервые **581** случая рака поджелудочной железы
- На конец года на учете находились **717** человек (13,2 на 100000 нас.)
- Индекс накопления контингентов **1,2**
- Летальность составила **43,1%**

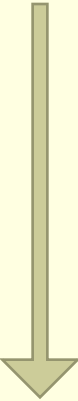
Причины возникновения опухолей



**Молекулярная
патология
онкогенов**



**Молекулярная
патология генов
репарации ДНК**



**Молекулярная
патология опухоль-
супрессорных генов**

Молекулярно-генетические изменения при раке ПЖЖ

PanIN (Pancreatic Intraepithelial neoplasia) - **экспрессия MUC1**:



PanIN1A: мутации KRAS 36 % + укорочение теломер



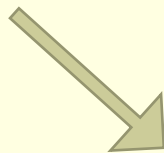
PanIN1B – мутации KRAS 44 % + укорочение теломер



PanIN2 – мутации KRAS 86 % и CDKN2A



PanIN3 – мутации KRAS 86 % и инактивирующие мутации TP53, BRCA2, SMAD4 (DPC4)

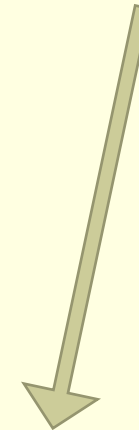


агрессивная протоковая аденокарцинома

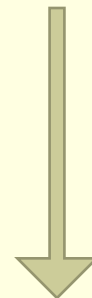
внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль (ВПМО)



Панкреато-билиарного типа



кишечного типа, экспрессия MUC2

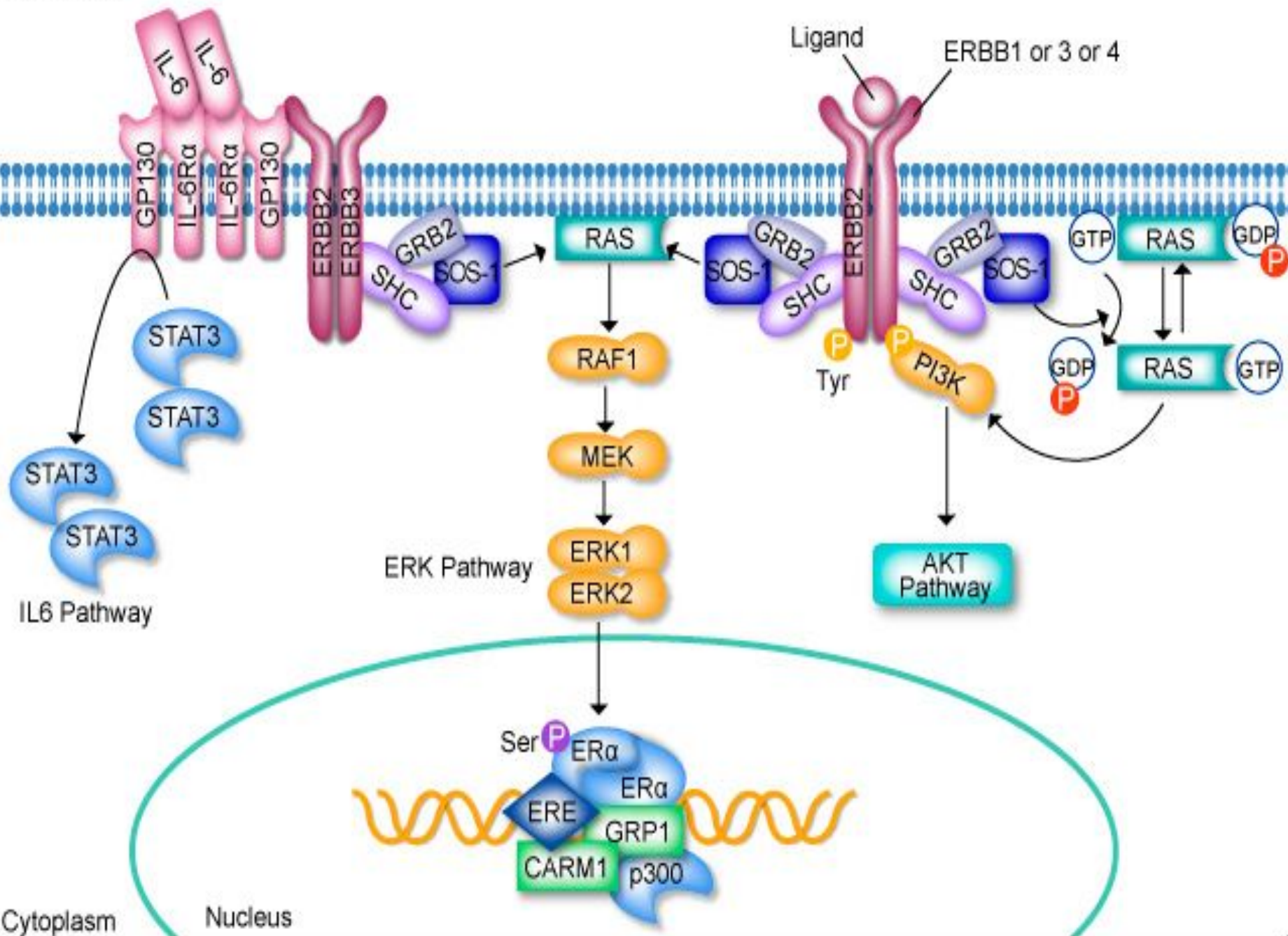


протоковая аденокарцинома с меньшим потенциалом злокачественности

Молекулярная патология ОНКОГЕНОВ

- 90 % протоковых аденокарцином активирующая точечная мутация KRAS
- 70 % протоковых аденокарцином - мутации или амплификации стимулирующих генов, гиперэкспрессия ERBB2

Extracellular



Ligand

ERBB1 or 3 or 4

IL-6
IL-6
GP130
IL-6R α
IL-6R α
GP130

ERBB2
ERBB3

GRB2
SHC
SOS-1

RAS

RAF1

MEK

ERK1
ERK2

ERK Pathway

Tyr P

PI3K

AKT Pathway

GTP

RAS

GDP

P

GTP

RAS

GDP

P

Ser P

ER α

ER α

ERE

GRP1

CARM1

p300

IL6 Pathway

Cytoplasm

Nucleus

Молекулярная патология опухоль-супрессорных генов

Ген **CDKN2A** инактивирован:

- 40 % - гомозиготной делеции,
- 40 % - утраты одного из аллелей вместе с инtragenной мутацией второго аллеля,
- 15 % - случаев метилирования промотера.

Ген **TP53** инактивирован в 75 % - утраты одного из аллелей вместе с инtragenной мутацией второго аллеля.

Ген **SMAD4** инактивирован:

55 % случаев - гомозиготной делеции;

35 % случаев - утраты одного из аллелей вместе;

20 % - инtragenная мутация второго аллеля.

Отсутствие экспрессии белка данного гена является диагностическим критерием при исследовании биопсийного материала опухоли поджелудочной железы.

Ген **BRCA2** инактивирован в 7 % случаев – чаще один аллель гена был инактивирован **герминальной** мутацией.

К другим инактивированным генам относятся MKK4, STK1, рецепторы 1 и 2 TGF β , FANC-каскад.

Молекулярная патология генов репарации ДНК

4 % случаев аденокарцином - микросателлитная нестабильность была выявлена в поджелудочной железе. В этих опухолях также отмечается дикий тип KRAS, частые мутации BRAF, *медуллярный тип* аденокарциномы поджелудочной железы.

Что такое наследственные синдромы?

Наследственные синдромы рака поджелудочной железы — генетически детерминированные заболевания, при котором вследствие генетического дефекта развиваются различные виды опухолей поджелудочной железы

Эпидемиология

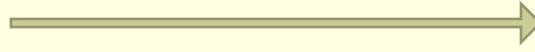
- Наследственные, семейные формы рака поджелудочной железы встречаются приблизительно у 5 % всех больных раком поджелудочной железы.
- Увеличение риска семейного рака поджелудочной железы:

у одного родственника
первой степени родства



2-3 раза

у двух родственников
первой степени родства



6 раз

у трёх родственников
первой степени родства



32 раза

Классификация:

Можно выделить три основных клинических типа:

1. Индуцирующие протоковую аденокарциному поджелудочной железы
 - ❖ Синдром семейной атипичной множественной невусной меланомы
 - ❖ Синдром наследственного рака молочной железы и яичников
 - ❖ Синдром кистозно-фиброзной трансформации
 - ❖ Синдром наследственного хр. панкреатита
 - ❖ Синдром атаксии-телеангиоэктазии
 - ❖ Синдром Ли-Фраумени
2. Индуцирующие внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль с дальнейшей трансформацией в протоковую аденокарциному
 - ❖ Врождённый синдром семейного аденоматозного полипоза
 - ❖ Синдром Пейтца-Егерса
 - ❖ Семейный рак поджелудочной железы
3. Обуславливающие медуллярный вариант протоковой аденокарциномы поджелудочной железы
 - ❖ Синдром Линча

Классификация МКБ – 10

C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы:

- C25.0 Злокачественное новообразование головки поджелудочной железы
- C25.1 Злокачественное новообразование тела поджелудочной железы
- C25.2 Злокачественное новообразование хвоста поджелудочной железы
- C25.3 Злокачественное новообразование протока поджелудочной железы
- C25.4 Злокачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы
- C25.7 Злокачественное новообразование других частей поджелудочной железы
- C25.8 Злокачественное поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Проблемы диагностики

- Нет специфических симптомов заболевания
- Только **5%** больных к моменту обращения к врачу имеют резектабельную опухоль
- Зачастую опухоль диагностируется на поздних стадиях (84,7% (III+IV стадии) к 15,3%(I-II стадии))
- Из всех онкомаркеров (СА 19-9, РЭА, СА-50, DU-PAN-2, SPAN-1, СА-242, СА-494, СА-125) только СА 19-9 относительно высокие показатели чувствительности и специфичности (90% и 75% - 37 ед/мл соотв.). В то время как РЭА у **49% больных остается в пределах нормы**

Проблемы диагностики

- Труднодоступность органа для взятия биопсии и большой риск осложнений после этой манипуляции
- Удельный вес морфологически верифицированного диагноза рака поджелудочной железы **55,8%!**
- Чрескожная транспечёночная холангиография (ЧТХГ)
- специфичность - 100%, **осложнения -10%!**

Рекомендованное лечение в зависимости от стадии процесса

Стадия	Лечение
Стадия I	Радикальная хирургическая резекция; Возможна химиотерапия 5-ФУ или гемцитабином [1]
Стадия IIА	Нерадикальное хирургическое лечение; Лт; Возможна химиотерапия 5-ФУ или гемцитабином
Стадия IIВ/III	Потенциально резектабельные: неoadъювантная химиолучевая терапия Нерезектабельные: химиолучевая терапия 5-ФУ [2]
Стадия IV	Химиотерапия гемцитабином. Возможны комбинации с другими препаратами по показаниям.

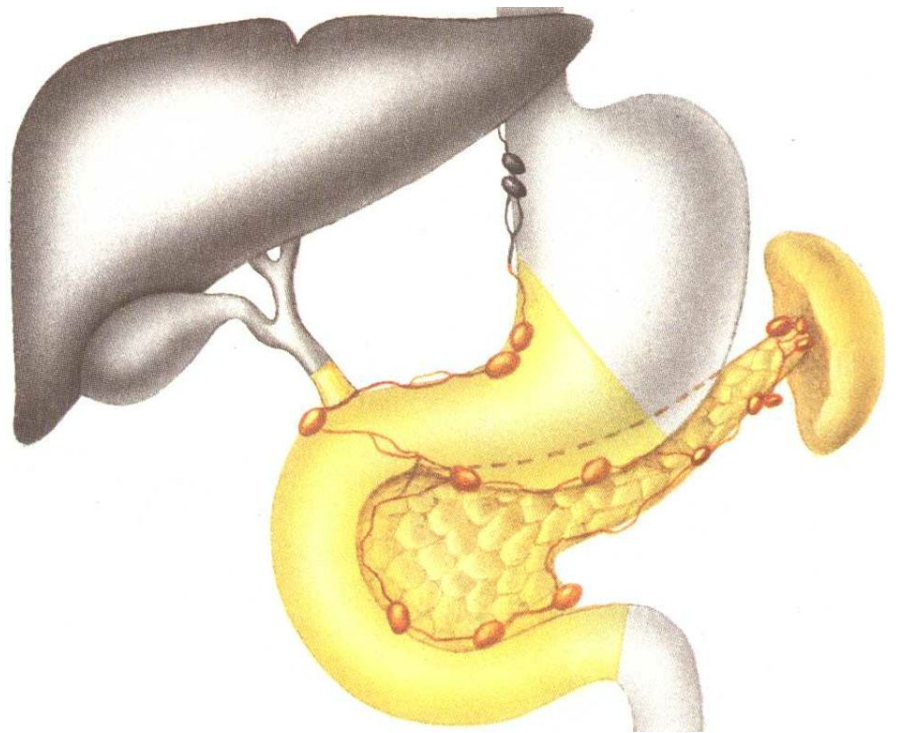
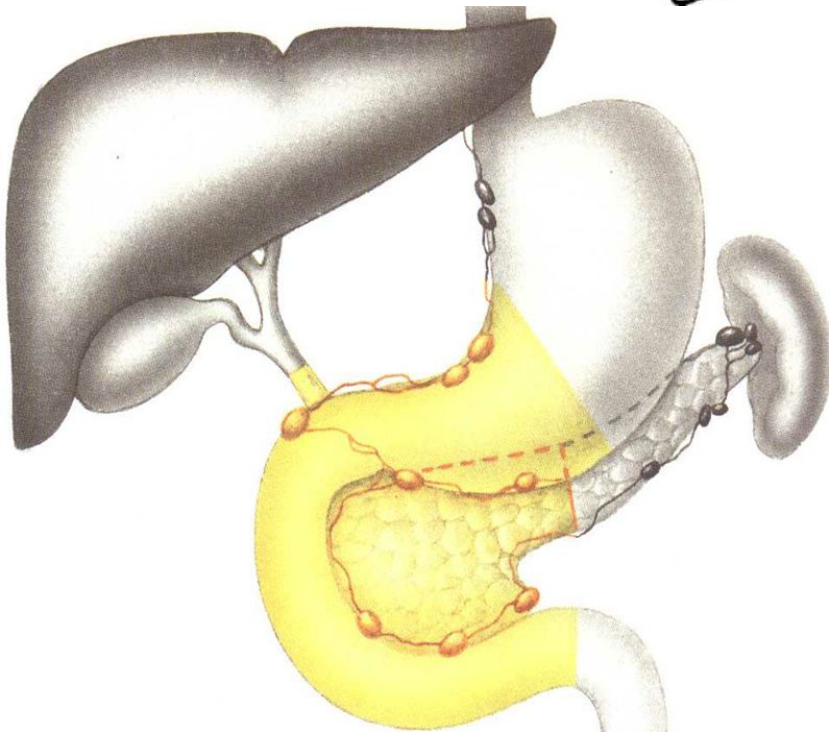
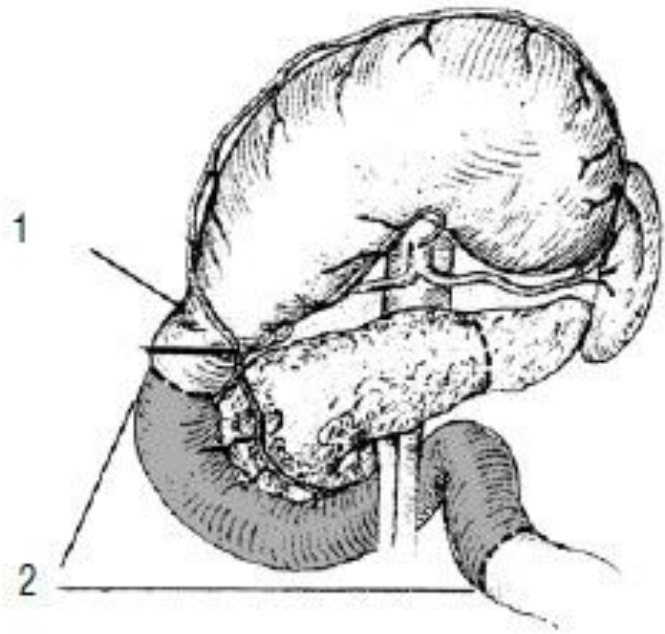
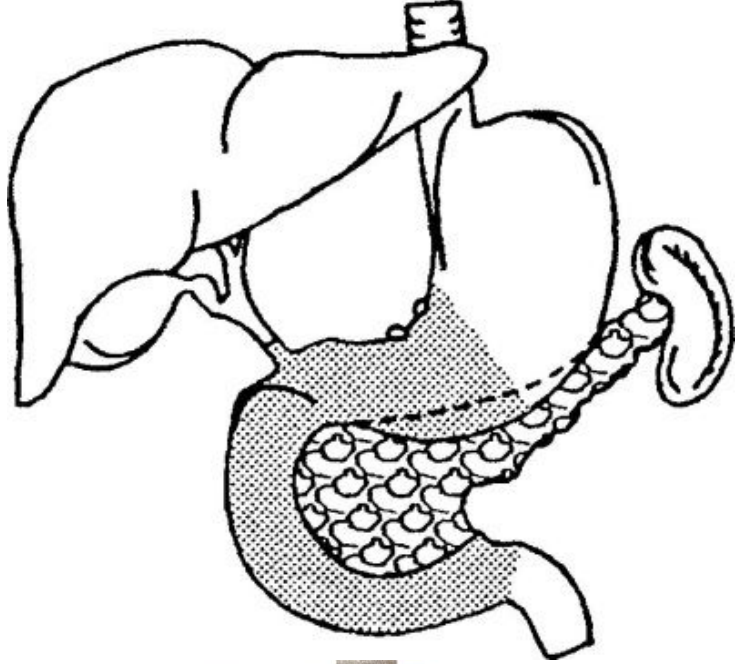
1. Позитивные результаты 2 рандомизированных исследований; мета-анализа рандомизированных исследований по изучению адъювантного подхода.
2. Данные исследований противоречивы.



Хирургическое лечение

Основные виды:

- **При дистальном раке** - субтотальная дистальная резекция ПЖ с обязательной лимфодиссекцией, перевязкой сосудов у основания и спленэктомией.
- **При проксимальном раке:**
 - ✓ пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (ППДР),
 - ✓ гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) – стандартная, расширенная и модифицированная расширенная .
- При инвазии головки, тела и хвоста железы, мультицентричном поражении – панкреаэктомия (ПЭ) – 2,8-7,8% больных.



Особенности хирургического лечения:

- 5-летняя выживаемость от 3,5% до 27%
- Послеоперационная летальность от 12,3% до 23%
- ПДР можно выполнить менее, чем у половины больных
- Если лечить пациентов симптоматически, то больше 6 месяцев проживёт только 26% больных

Химиотерапевтическое лечение



Неoadъювантная ХТ

увеличения
резектабельности
опухоли у 40%
больных



Адъювантная ХТ

необходимо всем
без исключения
радикально
оперированным
больным

Неoadъювантное лечение



Преимущества

- 1) Выделение больных с неблагоприятным прогнозом;
- 2) Воздействие на имеющиеся микрометастазы;
- 3) Дооперационное противоопухолевое лечение возможно провести практически всем больным нерезектабельным, сомнительно резектабельным и резектабельным раком поджелудочной железы;
- 4) Подавление микроотсевы по периферии первичной опухоли, что ведет к микроскопически радикальный характер предстоящей резекции.



Недостатками

- 1) резектабельная опухоль может стать нерезектабельной;
- 2) гастроинтестинальная, гематологическая и другие виды токсичности неoadъювантного лечения могут поставить под сомнение возможность выполнения ГПДР с приемлемыми непосредственными результатами.

Основные группы препаратов:

1. Противоопухолевые средства, антиметаболиты:

- произв. фторпиримидины:
 - 5-фторурацил
 - Капецитабин
 - **Гемцитабин**

2. Противоопухолевые средства, ингибиторы ДНК-топоизомераз:

- Иринотекан

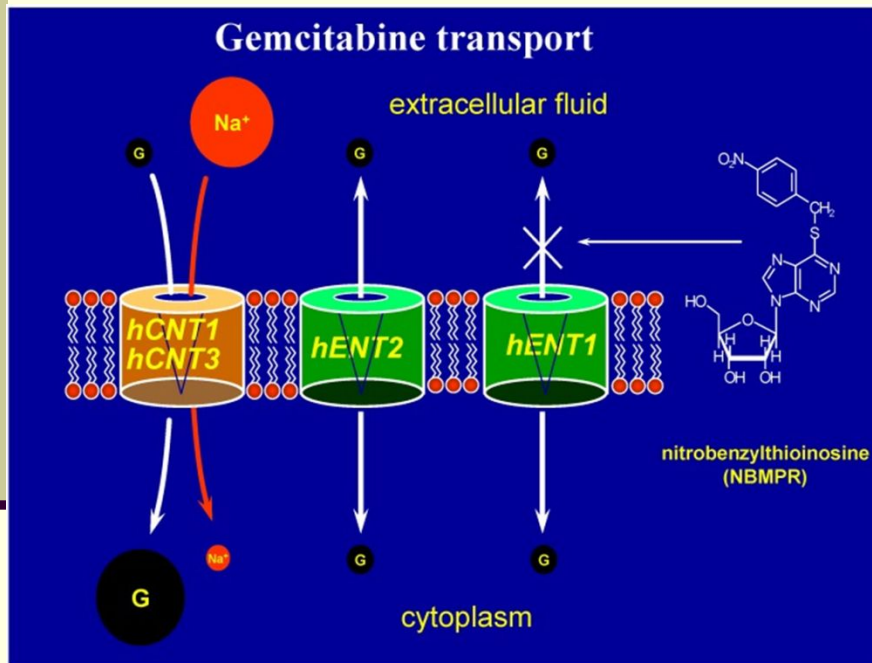
3. Противоопухолевые алкилирующие средства:

- Препараты платины:
 - Цисплатин
 - Оксалиплатин
 - Карбоплатин

4. Противоопухолевые средства, ингибиторы тирозинкиназ:

- Эрлотиниб

Гемцитабин



1000 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут в 1, 8, 15 день, 28-дневный цикл, всего – 6 циклов.

Перед назначением гемцитабина производится оценка экспрессии в опухолевой ткани трансмембранного транспортного белка hENT1

Химиотерапия

FOLFIRINOX:

- Оксалиплатин – 85 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов,
- иринотекан – 180 мг/м² в/в капельно в течение 1,5 часа,
- лейковорин – 400 мг/м² в/в капельно в течение 2 часов,
- 5-фторурацил – 200-400 мг/м² в/в струйно,
- 5-фторурацил – 2400 мг/м² в/в капельно в течение 46 часов.

2-недельный цикл – 3 цикла.

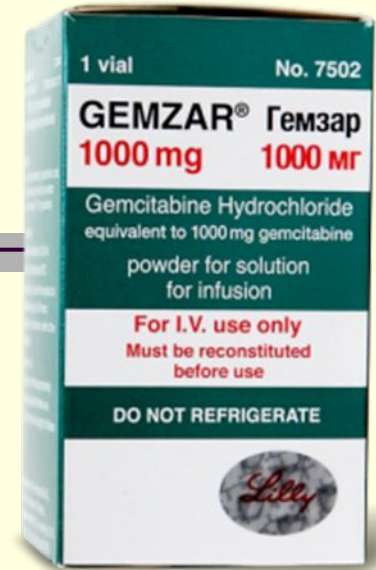
РКТ-контроль через 2 месяца после начала лечения.

Симптоматическая терапия.

Табл. 4. Режимы химиотерапии, применяемые в лечении рака поджелудочной железы.

Режимы, используемые в адъювантной терапии	
гемцитабин	1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов.
Капецитабин	2000-2500 мг/м ² внутрь 1-14 дни каждые 3 недели. 8 курсов.
Режим Мейо	ЛВ 50 мг в/в струйно 1-5 дни + 5-ФУ 425 мг/м ² в/в струйно каждые 4 недели..
Режимы, используемые в лечении местно-распространенного и метастатического рака	
FOLFOXIRI*	Иринотекан 150-180 мг/м ² 90-минутная инфузия в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м ² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м ² в/в в течение 2 часов с последующим 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-ФУ 2400 мг/м ² . Начало очередного курса на 15-й день.
GemCap	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + капецитабин 1600-1800 мг/м ² /сутки 1-14 дни. Начало очередного курса на 22-й день.
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + оксалиплатин 100-130 мг/м ² в/в 1 день. Начало очередного курса на 22-й день.
Гемцитабин + эрлотиниб	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1,8 дни + эрлотиниб 100 мг/м ² в сутки постоянно. Начало очередного курса на 22-й день.
Гемцитабин	1000 мг/м ² в/в 1,8,15 дни каждые 4 недели. 6 курсов.

Схемы лечения:



1. Монотерапия гемцитабином

Эффективность: 48-66%

2. FOLFOXIRI



Улучшение показателей общей выживаемости

Но повышение токсичности

Схемы лечения:

3.



Результаты исследований остаются
противоречивыми

Схемы лечения:

4.



Достоверное, но клинически малозначимое
увеличение продолжительности жизни

Лучевая терапия

- **Сочетанная лучевая терапия.**
Контактная

Внутрибрюшное введение радона или ирридия 192

- **Дистанционная гамма-терапия.**

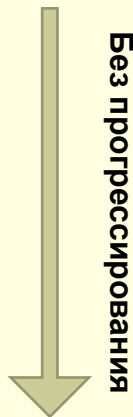
СОД - 50 Грей. Продолжительность жизни больных не превышала 6,6 месяцев

Результаты метода:

- При ДГТ нерезектабельного РПЖ у 201 больного СОД - 60 Грей *медиана* выживаемости составила *29 недель, год прожили 21,1% больных* (J.Dowset, L.Russell, 1999).
- При сравнении однократного интраоперационного лучевого воздействия (20-25 Грей на поле 100 см²) с ДГТ - *1 год прожили* соответственно 82% и 48%, *2 года - 66% и 20%*.
- В качестве внутрисполостного источника сейчас применяется йод-125.

Химиолучевое лечение

системная химиотерапия на протяжении 2-3 месяцев



Без прогрессирования

дистанционная радиотерпия – **РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр**

- на фоне гемцитабина 600 мг/м² в/в капельно 1 раз в неделю – 6 нед.

или

- на фоне фторпиримидинов (капецитабин 1650 мг/м² в сутки в дни облучения)

Результаты комбинированного метода

- Химиолучевая терапия при местнораспространенных опухолях (5-ФУ+ДГТ) - 2-летняя выживаемость 30%, медиана выживаемости 11-19 месяцев.
- В настоящее время изучается эффективность капельного введения 5-фторурацила и гемцитабина, послеоперационной радиохимиотерапии с гемцитабином (по 1000 мг/м² гемцитабина еженедельно 3 недели, ДГТ в СОД от 24 Грей до 42 Грей). По предварительным данным медиана выживаемости – 16,2 мес.

Другие методы лечения

Гормонотерапия

Тамоксифен у женщин в менопаузе -
увеличение годичной выживаемости до
20-25%.

Октреатид (соматостатин) 100-200 мг
подкожно 3 раза в день - увеличение
годичной выживаемости нерезектабельных
больных в 3-4 раза.

Лечение

- А. Генная терапия** (индивидуальный молекулярно-генетический портрет опухоли)
- Б.** Определение на поверхности опухоли белка **сурвинина** – ингибитора апоптоза
- В. Моноклональные антитела** против различных антигенов на поверхности клеток РПЖ - МоАв 17-1А.

Оценка эффективности лечения и наблюдение

Пациенты должны обследоваться после каждого 2-х курсов химиотерапии:

- Определение уровня СА19.9 для оценки динамики болезни.
- КТ исследование для оценки эффективности при локально распространенных стадиях заболевания, подтверждения отсутствия метастазов и назначения лучевой терапии.

Если послеоперационный уровень СА19.9 был повышен, то программа динамического наблюдения таких пациентов должна включать оценку уровня СА19.9 каждые 3 месяца в течение 2 лет и КТ органов брюшной полости каждые 6 месяцев.

Рак желчных протоков и желчного пузыря

Выбор метода лечения:

Стадия IA	Хирургическое лечение
Стадия IB	Хирургическое лечение
Стадия IIA	Хирургическое лечение, внутрипротоковая лучевая терапия
Стадия IIB	Хирургическое лечение, внутрипротоковая лучевая терапия
Стадия III	Внутрипротоковая лучевая терапия, фотодинамическая терапия
Стадия IVB	Системная химиотерапия

Системная химиотерапия

Адьювантная химиотерапия

- ❑ Значимое влияние на выживаемость при резекции R0 отмечено в подгруппе пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов;
- ❑ Оправдано у больных подвергшихся R1 или R2 резекции.

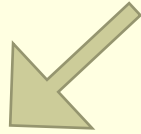
Неoadьювантная химиотерапия

- ❑ У пациентов, может быть получен полный морфологический ответ.
- ❑ Результаты таких видов лечения требуют дальнейшего изучения

Лекарственное лечение

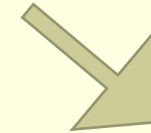
	Препарат/режим
Монохимиотерапия	Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1,8 и 15 дни. Интервал 4 недели
Полихимиотерапия	Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1 и 8 дни Цисплатин 25 мг/м ² Интервал 3 недели Гемцитабин 1000мг/м ² в/в 1,8,15 Оксалиплатин 100мг/м ² в/в 1 день Интервал 4 недели Фторурацил 425мг/м ² в/в струйно 1-5 дни Лейковорин 25мг/м ² в/в струйно 1-5 дни Интервал недели

Лучевая терапия



Дистанционная

- ограниченное применение;
- высокого риска лучевых повреждений прилежащих органов и ткани печени, имеющими (низкая толерантность тканей);
- нет возможности подвести к опухоли радикальную дозу облучения.

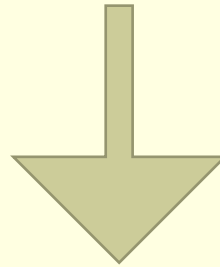


Внутрипротоковая

- подведение источник излучения непосредственно к опухоли, минимизируя побочные лучевые влияния на интактные органы и ткани;
- выполняется посредством последовательного автоматического введения гранулированного источника излучения в пораженный опухолью желчный проток через установленный чрескожный чреспеченочный желчеотводящий катетер;
- облучение ежедневно, фракционно, по 4гр за фракцию, СОД в 60Гр по изоэффекту;
- достоверно улучшает результаты лечения больных.

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия – бинарный метод лечения, включающий селективное накопление опухолью фотосенсибилизатора и последующую его активацию светом определенной длиной волны.



запускается каскад внутриклеточных реакций => гибель опухолевых клеток.
Один из механизмов действия ФДТ некроз в зоне накопления фотосенсибилизатора.

Не многочисленные клинические исследования продемонстрировали обнадеживающие результаты. Очевидна необходимость в рандомизированных исследованиях.

Паллиативное лечение

- эндоскопическое транспапиллярное **стентирование** желчных протоков;
- чрескожного чреспеченочного **дренирования** желчных протоков, с установкой наружного или наружно-внутренних транспеченочных катетеров;
- Чрескожное чреспеченочное **стентирование** желчных протоков самораскрывающимися нитиноловыми эндопротезами.

Спасибо за внимание

Список литературы:

1. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. /Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов россии./Москва 2014.
2. S. Cascinu¹, M. Falconi², V. Valentini³ & S. Jelic. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке поджелудочной железы/Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (esmo). Москва 2010.
3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИРЦ» МинздраватРоссии, 2016. □ илл. - 236 с. ISBN 978-5-85502-226-1