

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечебный факультет

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Реферат

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЗИТРОННО-
ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ВЫПОЛНИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

Клинический ординатор СТОЯН Д.А.
ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

ПРОВЕРИЛ _____
ДАТА, ПОДПИСЬ

ФАМИЛИЯ, ИНИЦИАЛЫ

Красноярск, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	4
1.1 Этиология	4
1.2. Генетические механизмы возникновения рака поджелудочной железы	5
1.3 Принципы стадирования и классификация	6
2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	8
3 ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	11
3.1 ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ	11
3.2 ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ДОТА.....	12
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	15
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	16

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы является одной из ведущих нозологий в онкологии, приводящих к летальному исходу. По данным GLOBOCAN в 2018 г. Заболеваемость раком поджелудочной железы составила 2,5% от всех опухолей (14-е место).

Рак поджелудочной железы представлен различными гистологическими формами, основные из которых – аденокарцинома (около 85% случаев) и нейроэндокринный рак (около 5% случаев). Аденокарцинома поджелудочной железы занимает 5-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований.

Рак поджелудочной железы ежегодно в мире выявляют приблизительно у 200 000 человек.

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Этиология

Наши знания в области этиологии рака поджелудочной железы остаются ещё в большой степени гипотетическими. Однако целый ряд статистически доказанных факторов риска в развитии этого заболевания заслуживает внимания. Среди таких факторов приоритетную роль отводят курению. Оно не имеет органной тропности и оказывает разностороннее воздействие. Присутствующие в табаке специфические нитрозаминсодержащие компоненты вызывают экспериментальный рак у животных в 2 органах: лёгких и поджелудочной железе. Риск заболевания раком поджелудочной железы у курящих в 3 раза выше, чем у некурящих.

Избыточное потребление яиц, животного белка и сахара коррелирует с частотой развития рака поджелудочной железы. Доказана связь частоты развития рака поджелудочной железы с увеличенным индексом массы тела. Установлена обратная корреляция частоты развития этого заболевания с достаточным или избыточным потреблением аскорбиновой кислоты и клетчатки.

Доказан повышенный риск заболевания у лиц, работающих в 14 сферах промышленного производства и сервиса, связанных с химическими продуктами.

Многочисленные статистические показатели убедительно свидетельствуют о прямой связи развития рака поджелудочной железы с длительно существующим хроническим панкреатитом и диабетом 1-го типа. Описано много наблюдений больных хроническим панкреатитом с анамнезом заболевания свыше 10 лет, которые завершились развитием гистологически подтверждённого рака поджелудочной железы. В последние десятилетия, когда наблюдают

увеличение частоты хронического панкреатита, такая взаимосвязь раскрыта более широко и должна привлекать внимание гастроэнтерологов.

В обсуждении канцерогенеза поджелудочной железы широко используют понятия атипической протоковой гиперплазии и протоковой дисплазии, хотя нет убедительно установленного значения этих понятий. Дисплазия имеет высокий потенциал малигнизации, а атипия может быть предзлокачественной стадией. Такие изменения в протоках при хроническом панкреатите возникают часто, особенно у больных с частыми рецидивами заболевания, повторно возникающими регенеративными, дегенеративными и репаративными процессами. Предполагают, что рак поджелудочной железы может расти из трансформированных клеток или группы клеток, которые при достижении клинически выраженного объёма создают генерализованное раковое состояние. Процесс имеет 3 фазы: раннюю, промежуточную и далеко зашедшую.

1.2. Генетические механизмы возникновения рака поджелудочной железы

Прогресс в молекулярной биологии в последние десятилетия позволяет уверенно утверждать значение генетических механизмов развития рака поджелудочной железы. Взаимоотношения онкогенов и супрессивных генов опухоли показывают, что они могут иметь значение в развитии этого заболевания. Снижение содержания генов супрессии опухоли p16 и p53 находят у 70-80% больных. Интересно, что пациенты с наследственной мутацией гена p16 имеют риск развития рака поджелудочной железы в 20-40 раз выше. Хотя большинство случаев рака поджелудочной железы возникает на спорадической основе, в последние десятилетия настойчиво

утверждается наследственно-генетическая теория его развития. В её пользу есть многочисленные данные о кратном повышении риска этого заболевания у лиц, чьи родственники болели раком поджелудочной железы.

При наследственной форме рака поджелудочной железы происходит мутация в 13-м кодоне K-ras онкогена. Мутации в K-ras онкогене отмечают в 80-90% случаях рака, а чрезмерная экспрессия *per2/new* онкогена отмечают у 50-70% больных раком поджелудочной железы. Эти изменения появляются уже в стадии рака *in situ*. Клетки, имеющие K-ras мутацию, находят в соке поджелудочной железы и в стуле.

1.3 Принципы стадирования и классификация

Следует различать дуктальные (из эпителия протоков) (81%), ацинарные (из паренхиматозных клеток ПЖ) (14%), а также неклассифицируемые (5%) раки ПЖ. Гистологически выделяют аденокарциному, плоскоклеточный рак, цистаденокарциному, ацинарный рак, недифференцированный (анапластический) рак. Считается, что у каждого десятого больного раком поджелудочной железы развивается мультицентрично. Распространенность опухолевого процесса оценивается по системе TNM.

Классификация TNM (1998)

T - характеристика опухоли;

Tx - недостаточно данных при оценке первичной опухоли;

To - первичная опухоль не определяется;

Tis - преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*);

T1 - опухоль ограничена ПЖ, до 2 см в наибольшем измерении;

T2 - опухоль ограничена ПЖ, более 2 см в наибольшем измерении;

T3 - опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: двенадцатиперстная кишка, желчный проток, ткани около поджелудочной железы;

T4 - опухоль, распространяющаяся на любую из следующих структур: желудок, селезенка, ободочная кишка, прилежащие крупные сосуды;

N - регионарные лимфатические узлы;

Nx - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 - регионарные лимфатические узлы поражены метастазами;

M - отдаленные метастазы;

Mx - недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 - признаков отдаленных метастазов;

M1 - имеются отдаленные метастазы.

Группировка по стадиям:

- Стадия 0 TisN0M0
- Стадия I T1N0M0-T2N0M0
- Стадия II T3N0M0
- Стадия III T1-3N1M0
- Стадия IVA T4 любая N0-1M0
- Стадия IVB любая T любая N M1.

2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Плохие результаты лечения рака ПЖ связаны, прежде всего, с поздней диагностикой. В его распознавании важное значение имеют его ранние или относительно ранние клинические проявления, к сожалению слабо выраженные и редко диагностируемые у большинства больных. В ряде случаев, внезапно развившийся сахарный диабет или острый панкреатит у больных старше 50 лет могут быть первыми проявлениями рака этой локализации.

Иногда они отмечаются за 1-2 года до появления других клинических признаков. Развитие сахарного диабета на ранних стадиях связывают с выработкой опухолью супрессора периферических рецепторов инсулина. Панкреатит иногда бывает первым и относительно ранним проявлением заболевания, при локализации опухоли в главном панкреатическом протоке или близко от него.

К классическим, хотя обычно и поздним, симптомам РПЖ относятся потеря массы тела, боль в животе, ухудшение аппетита вплоть до анорексии и желтуха. Достаточно часто появляются слабость и утомляемость, тошнота, рвота, диарея, диспепсия и боль в спине.

Клиническая картина зависит от локализации опухоли. Ведущими клиническими симптомами рака головки ПЖ являются желтуха (92-98%), потеря массы тела (65-80%) и боли (45-65%). При раке тела и хвоста чаще всего отмечаются потеря массы тела (более 90%) и боли (более 70%). Вместе с тем, нами отмечено, что при раке крючковидного отростка наиболее частыми жалобами больных являются боли (70%) и потеря массы тела (50%), а желтуха, в отличие от рака головки ПЖ, встречается крайне редко (около 15%) и является более поздним симптомом.

Следует помнить и о возможности стертой клинической картины рака ПЖ и даже о почти полном отсутствии клинических симптомов заболевания.

Анализ зависимости клинической картины рака ПЖ от резектабельности опухоли показывает, что частота основных клинических симптомов рака ПЖ среди радикально и паллиативно оперированных больных существенно не отличается. Период от появления первых клинических симптомов до обнаружения рака ПЖ обычно колеблется от 1 до 12 мес и составляет в среднем 3-4 мес. Вместе с тем, у подавляющего большинства больных (85%) уже имеется 1VA и B стадии рака. Таким образом, появление жалоб у больного, как правило, свидетельствует о далеко зашедшей стадии заболевания.

Возникновение потери массы тела связано, с одной стороны, с самим опухолевым процессом, вызывающим снижение аппетита и повышение основного обмена на 50-70%, с другой - со сдавлением опухолью главного панкреатического протока, что приводит к нарушению пищеварения, обусловленному недостаточным поступлением в двенадцатиперстную кишку панкреатических ферментов и желчи.

При опухолях головки ПЖ боль чаще локализуется в области эпигастрия и в правом верхнем квадранте живота, при опухолях тела - по средней линии, а хвоста - в левом верхнем квадранте.

Боль может быть слабой, упорной, тупой, резкой или же сверлящей, иррадиирующей в спину. На относительно ранних стадиях рака боль встречается у 30-40% больных и связана со сдавлением главного панкреатического протока, развитием панкреатической гипертензии и панкреатита. Сильная боль иногда свидетельствует о

распространении опухоли на забрюшинное пространство и инвазии в нервные сплетения.

Механическая желтуха, характерная для рака головки ПЖ, нередко является первым, но, к сожалению, не ранним признаком, с появлением которого заболевание переходит во вторую (желтушную) фазу. Механическую желтуху не всегда легко отличить от паренхиматозной, так как в обоих случаях редко развивается болевой синдром.

До 80% больных с синдромом желтухи первоначально госпитализируют в инфекционные стационары. При этом иногда на установление характера желтухи затрачивается более 4 нед, что приводит к развитию печеночной недостаточности, резко ухудшает непосредственные результаты оперативного лечения и онкологический прогноз. Желтуха отмечается в 90% случаев рака головки поджелудочной железы и почти в 100% рака большого дуоденального сосочка. Для механической желтухи при раке головки ПЖ характерно неуклонное прогрессирование билирубинемии. При раке БДС желтуха не всегда достигает высокого уровня и может иметь интермиттирующее течение вследствие распада опухоли и периодического восстановления пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку.

Время появления желтухи при раке головки ПЖ зависит от близости опухоли к общему желчному протоку: чем ближе к нему расположена опухоль, тем раньше появляется желтуха. Застой желчи в желчевыводящей системе способствует присоединению инфекции, развитию холангита, который особенно часто отмечается при раке БДС. Холестаз и инфекционный процесс вызывают тяжелые изменения в печени, что приводит к нарушению ее функции и может явиться причиной смерти больных в послеоперационном периоде.

3 ПЭТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

Клетки протоковой аденокарциномы характеризуются высоким уровнем метаболизма глюкозы, обусловленным усиленной активностью гликолитических ферментов. Наибольший интерес представляет повышенная пролиферация гексокиназы II типа – фермента, обеспечивающего фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата. Интенсивность пролиферации молекул гексокиназы II типа напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов с раком поджелудочной железы.

Также отмечается усиление мембранного транспорта глюкозы в опухолевую клетку, вызванное повышением количества транспортных молекул-переносчиков глюкозы (GLUT-1). Активация генов, кодирующих синтез глюкозных транспортеров, является одним из признаков злокачественной трансформации.

Указанные метаболические особенности позволяют визуализировать при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ как первичную опухоль поджелудочной железы, так очаги поражения вторичного характера.

Согласно проведенным клиническим исследованиям и публикациям, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в первичной диагностике протоковой аденокарциномы составляют 91% и 81% соответственно, применение внутривенного болюсного контрастирования повышает данные показатели до 96% и 82%.

Ключевым вопросом первичной диагностики рака поджелудочной железы – прогнозирование общей выживаемости. Возможности ПЭТ/КТ в данном вопросе являются довольно неоднозначными. Ряд авторов считает, что стандартизованный показатель накопления ^{18}F -ФДГ позволяет предположить прогноз выживаемости пациента,

однако во множестве исследований прогностическая ценность уровня накопления ^{18}F -ФДГ была поставлена под сомнение ввиду того, что оно зависит не только от морфогистологических особенностей, но и фоновых изменений паренхимы и наличия сахарного диабета.

Также остается открытым вопрос о получении ложноположительных результатов при наличии острого или хронического панкреатита или ложноотрицательных при довольно малом объеме активно пролиферирующих опухолевых клеток (напр. муцинозная аденокарцинома).

Дифференциальным признаком между панкреатитом и аденокарциномой может служить уровень накопления ^{18}F -ФДГ при двухэтапном исследовании. При наличии панкреатита значения индекса накопления будут снижаться относительно первого этапа, а при наличии аденокарциномы наблюдается рост данного уровня.

3.2 ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA

Значительно чаще нейроэндокринные опухоли (НЭО) развиваются в тонкой кишке, прямой кишке, толстой кишке, поджелудочной железе, желудке, аппендиксе.

Различают НЭО низкой степени злокачественности (Grade I – при Ki-67 < 2%), умеренной степени злокачественности (Grade II – при Ki-67 3-20%) и нейроэндокринный рак (Grade III – при Ki-67 > 20%).

Нейроэндокринные опухоли характеризуются гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов – компонентов опухолевых клеток, имеющих тропность к соматостатину и его аналогам. Известны 5 типов рецепторов, для каждого из которых характерен определенный набор аналогов соматостатина.

Установлено, что наибольшая точность ПЭТ-диагностики НЭО достигается при использовании РФП семейства DOTA.

^{68}Ga -DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченый галлием-68) и ^{68}Ga -DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченый галлием-68) – это радиофармпрепараты, предназначенные для диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО), имеющих соматостатиновые трансмембранные рецепторы (somatostatin seven-transmembrane-domain receptor, SSTR).

По данным литературы, в 50-90% случаев на поверхности злокачественных клеток НЭО наблюдается значительное увеличение количества SSTR. Именно сверхэкспрессия SSTR и является основой для визуализации НЭО при ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепаратов (РФП).

В мире для диагностики НЭО используются несколько РФП, меченых галлием 68: ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TOC и ^{68}Ga -DOTA-LAN. Самыми распространенными среди них являются первые два: ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-NOC. Оба этих РФП производятся и используются в клинической практике в нашем Центре.

Большой спектр РФП обусловлен различиями в подтипе соматостатиновых рецепторов, которые присутствуют в конкретной НЭО. Существует шесть различных подтипов SSTR (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3, SSTR4, SSTR5). Сродство (аффинитет) РФП к тому или иному типу рецепторов и определяет выбор диагностического индикатора. Например, ^{68}Ga -DOTA-TATE используется для визуализации НЭО экспрессирующих рецепторы подтипов SSTR2a и SSTR2b, ^{68}Ga -DOTA-NOC-подтипа SSTR3 и SSTR5, ^{68}Ga -DOTA-TOC-SSTR5 и т.д.

Согласно данным зарубежной литературы подтипы SSTR2a и SSTR2b встречаются в большинстве НЭО. Это означает, что самым распространенным РФП, который может использоваться при ПЭТ/КТ для

визуализации НЭО, является ^{68}Ga -DOTA-TATE. Вторым по значимости принято считать ^{68}Ga -DOTA-NOC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что ПЭТ/КТ успешно применяется в оценке отдаленной распространенности рака поджелудочной железы. Возможны ложноотрицательные результаты, которые связаны с малым размером очагов вторичного поражения (менее 1,0 см)

Метод ПЭТ/КТ очень хорошо себя зарекомендовал при ранней оценке эффективности лучевой терапии и химиотерапии, а также в выявлении местных рецидивов опухоли.

Для определения резектабельности опухоли поджелудочной железы и с целью оценки местного распространения рака поджелудочной железы (в том числе на сосудистые структуры) применения ПЭТ/КТ нецелесообразно вследствие ограничения анатомической визуализации. Применение рентгенконтрастных веществ может повысить точность метода, однако точных литературных данных о масштабном исследовании, где бы изучался данный вопрос нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Злокачественные опухоли головы и шеи. Под ред. М.А. Кропотова, С.О. Подвязникова, С.Б. Алиевой, А.М. Мудунова. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США). М.: АБВ-пресс, 2011 5.
- 2 Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Рак гортани. Онкология. Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. С. 209–212 6.
- 3 Jones T.M., De M., Foran B. et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol 2016;130 (Suppl S2):S75–82 7.
- 4 Fleming A.J. Jr, Smith S.P. Jr, Paul C.M. et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope 2007;117:1173–9 8.
- 5 Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018
- 6 Болотина Л. В., Владимирова Л. Ю., Деньгина Н. В., Новик А. В., Романов И. С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 71–82