

**РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

З.П. Камарли, А.М. Туманбаев, С.М. Доолотбеков

Представлены современные данные о частоте распространенности, диагностике, клинических признаках и лечении рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; частота заболеваемости; диагностика; лечение.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает четвертое место среди причин гибели мужчин и женщин от рака и является десятой по рас-

пространности злокачественной опухолью. В мире ежегодно заболевает РПЖ около 300000 человек (9,0–10,0 на 100000 населения). Наибо-

лее высокая заболеваемость отмечена в Северной Америке и Европе, наименьшая – в Южной и Центральной Азии. В США он занимает четвертое место по смертности после рака легкого, толстой кишки и молочной железы [1]. Заболеваемость РПЖ в России (2007 г.) 3,2 на 100000 у мужчин и 2,7 у женщин. В общей структуре раковых заболеваний в России он составляет от 1,5 до 5,4 %. Заболевают в основном лица пожилого возраста. В Кыргызстане (2007 г.) заболеваемость на 100000 человек у мужчин равна 2,9, а у женщин – 2,0, в структуре заболеваемости занимает 12–13 место.

Поджелудочная железа (ПЖ) расположена в брюшной полости между желудком и позвоночником. По форме ПЖ напоминает грушу, ее длина составляет около 18 см. Не вдаваясь в подробности, вспомним об основных функциях ПЖ. Она состоит из двух частей: эндокринной, которая представлена островками Лангерганса, вырабатывающими гормоны и самый важный из них – инсулин, и экзокринной клетки, которые вырабатывают ферменты, участвующие в пищеварении, в частности расщепляющие жиры. Опухоли эндокринной части составляют около 1 % всех злокачественных новообразований поджелудочной железы. Наибольшее число опухолей ПЖ исходит из ее экзокринной части. ПЖ состоит из головки, тела и хвоста.

Предраковые заболевания поджелудочной железы включают хронические панкреатиты, аденому и кисты ПЖ. РПЖ чаще всего затрагивает головку органа (до 60 %), тотальное поражение ПЖ наблюдается в 20–25 % случаев, тело поражается приблизительно в 10 %, хвост – около 5 % [2].

Гистологические формы РПЖ: аденокарцинома, плоскоклеточный рак, цистаденокарцинома, ацинарно-клеточный рак, недифференцированный рак. Аденокарцинома встречается в 80 % случаев.

Факторы риска рака поджелудочной железы

Возраст. С возрастом увеличивается риск развития РПЖ. В большинстве случаев возраст заболевших превышает 55 лет (90 %).

Курение. У курящих людей РПЖ развивается в 2–3 раза чаще, чем у некурящих.

Сахарный диабет. Многие исследователи изучают вопрос о том, является ли сахарный диабет фактором риска развития РПЖ. Большинство специалистов придерживаются мнения, что увеличивает риск развития РПЖ длительное течение диабета у пациента.

Ожирение и особенности питания. Фактором риска развития РПЖ является регулярное потребление пищи, богатой жирами. Риск повышается и при наличии избыточного веса.

Наследственность. Риск развития РПЖ увеличивается в три раза, если у одного из ближайших родственников человека была эта опухоль.

Наследственный рецидивирующий панкреатит. Эта болезнь характеризуется повторяющимися приступами панкреатита и передается из поколения в поколение. Риск развития РПЖ при этом высок.

Химические вещества. Риск развития РПЖ увеличивается при длительном воздействии на организм некоторых химических канцерогенных веществ.

Клиника и диагностика. Симптомы РПЖ часто неспецифичны и не выражены, в связи с чем опухоль во многих случаях обнаруживается на поздних стадиях процесса. Если какие-либо симптомы и возникают, то они напоминают признаки других заболеваний. Также отсутствуют какие-либо специфические анализы крови, позволяющие выявить рак поджелудочной железы на ранней стадии. Симптомы рака поджелудочной железы являются следствием *трех клинических проявлений*, обусловленных растущей опухолью: компрессии, обтурации и интоксикации.

Болевые ощущения являются следствием *сдавления* опухолью поджелудочной железы нервных стволов [3].

Обтурация возникает, когда растущая опухоль перекрывает общий желчный проток, двенадцатиперстную кишку, панкреатический проток, селезеночную вену. Это приводит к появлению желчной гипертензии, с которой связано возникновение механической желтухи, кожного зуда, увеличение печени и желчного пузыря, появление обесцвеченного кала и темной окраски мочи. Желчная гипертензия является тяжелым патологическим состоянием, определяющим дальнейшую судьбу больного. Она приводит к нарушениям функции печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, обмена веществ, вызывает брадикардию, головную боль, апатию, повышенную раздражительность. Исходом длительной и интенсивной желтухи являются печеночная и печеночно-почечная недостаточность, холемические кровотечения. Прорастание опухолью двенадцатиперстной кишки приводит к непроходимости, напоминающей по клинике стеноз привратника.

Интоксикация проявляется похуданием, снижением аппетита и общей слабостью. Эти симптомы часто наблюдаются при РПЖ, поскольку обусловлены не только влиянием самой опухоли, но и нарушением кишечного пищеварения.

Все эти проявления болезни нарастают постепенно по мере роста опухоли и развития процесса. При этом основными признаками болезни,

на которые обращают внимание, пациенты являются: боль, желтуха, кожный зуд, потеря массы тела, снижение аппетита, лихорадка.

Боль – самый частый симптом, наблюдается у 70–85 % больных. Она появляется за несколько недель до желтухи и независимо от локализации опухоли является первым признаком заболевания. Боль чаще всего возникает в результате прорастания или сдавления опухолью нервных стволов, реже она бывает вызвана закупоркой желчного или вирсунгова протока или перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита. Локализация боли зависит от расположения опухоли. При раке головки боль ощущается в правом подреберье или надчревной области, рак тела и хвоста характеризуется болью в левом подреберье и надчревной области, но может проявляться болевыми ощущениями и в правой подреберной области. Диффузному поражению свойственна разлитая боль в верхней половине живота. У некоторых больных боль остается локализованной в одном месте. У других – иррадирует в позвоночник или в межлопаточную область, реже – в правую лопатку. При опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом, возникает приступообразная опоясывающая боль.

Желтуха – наиболее выраженный симптом рака головки ПЖ. Встречается у 70–80 % больных. Обусловлена прорастанием опухолью желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Желтуха носит механический характер и развивается постепенно, интенсивность ее нарастает. Вначале кожа имеет ярко-желтый цвет с красноватым оттенком, обусловленным накапливающимся билирубином. В дальнейшем по мере окисления билирубина кожа приобретает желто-зеленоватый оттенок.

Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. При желтухе на почве РПЖ зуд встречается у большинства заболевших. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов еще в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не дает им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчесам, следы которых видны на коже.

Похудание наблюдается у большинства больных, иногда бывает первым симптомом заболевания, предшествуя появлению боли и желтухи. Более чем у половины больных отмечается снижение аппетита. Нередко возникает отвращение к жирной

или мясной пище. Похудание и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда – тошнотой и рвотой.

Диагностика. При наличии одной или нескольких из вышеперечисленных жалоб необходимо начать обследование больного, чтобы выявить возможное наличие опухоли ПЖ. Сбор анамнеза должен уточнить детали симптомов. Необходимо также выяснить болел ли кто-либо в семье раком, и в частности РПЖ. Объективный осмотр поможет определить, в каком состоянии находится кожа и пальпируется ли опухоль. После этого надо составить план инструментального и лабораторного обследования.

Ультразвуковое исследование. При РПЖ на УЗИ выявляется увеличение размеров железы, нечеткость ее контуров, расширение протоков.

Компьютерная томография позволяет получить четкие снимки органа. Она помогает точно определить локализацию опухоли по отношению к рядом расположенным органам и тканям, а также решить вопрос о ее операбельности. На основании данного метода исследования выявляются увеличение размеров и неоднородность железы, опухоль с неровными и нечеткими контурами. Примерно у 90 % больных компьютерная томография выявляет косвенный признак рака поджелудочной железы – расширение внутрипеченочных желчных протоков при механической желтухе.

Фиброгастродуоденоскопия позволяет выявить признаки сдавления желудка и двенадцатиперстной кишки. При прорастании опухолью этих органов возможен визуальный осмотр опухоли и биопсия.

Лапароскопия – позволяет выявить признаки механической желтухи: желто-зеленая окраска нижней поверхности печени, растянутый, напряженный желчный пузырь, в отлогах местах брюшной полости обнаруживается асцит.

Рентгенокопия (графия) желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом методе исследования могут быть выявлены различные деформации желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные сдавлением или прорастанием их раком поджелудочной железы.

Существуют и многие другие методы визуализации, которые используются при РПЖ в развитых странах, крупных онкологических и хирургических центрах. К ним относятся: *чрескожная чреспеченочная холангиография; эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; пероральная панкреатохолангиоскопия* – позволяет провести визуальный осмотр главного панкреатического и общего желчного протоков, выявить опухоль или сужение протоков; позитронно-эмиссионная томография с КТ и др.

Анализ крови. Уровень билирубина при РПЖ часто бывает очень высоким. Это происходит при закупорке опухолью общего желчного протока. Однако и при других, неопухолевых заболеваниях, также отмечается повышенное содержание билирубина.

Уровень опухолевого маркера СА 19-9 в сыворотке крови при РПЖ может достигать высоких значений, однако это не всегда может говорить о наличии рака.

Биопсия. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) является одной из методик для получения образца ткани ПЖ. Небольшое количество клеток всасывается при помощи шприца с тонкой иглой, который вводится в орган под контролем УЗИ для точного позиционирования внутри поджелудочной железы. Биопсия также может проводиться с помощью хирургического вмешательства.

Классификация рака поджелудочной железы

TNM-классификация. В отличие от других злокачественных новообразований, данная классификация при РПЖ применяется редко. Многим пациентам РПЖ хирургическое лечение не проводится. Тем не менее, ее надо знать.

T – первичная опухоль.

TX – оценить состояние первичной опухоли невозможно.

T0 – признаки рака в поджелудочной железе не определяются.

Tis – карцинома in situ.

T1 – опухоль до 2-х см, находится в пределах поджелудочной железы.

T2 – опухоль более 2 см, находится в пределах поджелудочной железы.

T3 – опухоль выходит за пределы поджелудочной железы, но не проникает в крупные артерии или вены рядом с железой.

T4 – опухоль выходит за пределы поджелудочной железы и проникает в крупные артерии или вены рядом с железой.

N – регионарные лимфатические узлы.

NX – невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов.

N0 – признаки рака в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.

N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы.

MX – отдаленные метастазы определить не удается.

M0 – нет метастазов опухоли.

M1 – выявляются метастазы в отдаленных органах.

Группировка рака поджелудочной железы по стадиям

Выделяют пять стадий рака поджелудочной железы от 0 до IV.

Стадия 0 – Tis, N0, M0 – рак in situ.

Стадия IA – T1, N0, M0 – опухоль размером до 2 см в пределах ПЖ.

Стадия IB – T2, N0, M0 – опухоль более 2 см в пределах поджелудочной железы.

Стадия IIa – T3, N0, M0 – опухоль выходит за пределы поджелудочной железы.

Стадия IIb – T1-3; N1; M0 – опухоль не распространяется на соседние артерии или вены. Поражены регионарные лимфатические узлы.

Стадия III – T4, N1, M0 – опухоль распространяется на рядом расположенные артерии, вены и/или лимфатические узлы.

Стадия IV – любая T, любая N, M1 – опухоль может быть любого размера, распространяется на регионарные лимфатические узлы, но имеются метастазы на отдаленные органы.

Учитывая, что РПЖ чаще всего выявляется в распространенных, запущенных стадиях, в клинической практике нередко используется следующая классификация:

➤ **Операбельный рак поджелудочной железы.**

Опухоль находится в пределах железы, либо распространяется за границы органа, без прорастания в жизненно важные артерии и вены. Отсутствуют признаки метастазирования в отдаленные органы. На этой стадии рак поджелудочной железы выявляется только в 10–15 % случаев.

➤ **Местно-распространенный рак поджелудочной железы.**

При этом опухоль ограничена областью рядом с поджелудочной железой, но удалить ее уже невозможно из-за прорастания в близко расположенные артерии или вены, а также распространения на соседние органы. Отсутствуют признаки метастазирования в отдаленные органы. Такая распространенность рака поджелудочной железы выявляется в 35–40 % случаев.

➤ **Метастазирующий рак поджелудочной железы.**

При этом опухоль распространяется за пределы области железы. Отмечаются метастазы не только на соседние органы, но и далеко по брюшной полости. Такая распространенность опухоли поджелудочной железы выявляется в 45–55 % случаев.

Лечение рака поджелудочной железы чрезвычайно сложная задача. Единственным методом радикального лечения является оперативное вмешательство. В настоящее время при лечении рака

поджелудочной железы используются: хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия, а также их комбинации [4]. При выработке плана лечения должны принимать участие все три специалиста.

Хирургическое лечение. Выбор объема оперативного вмешательства зависит от локализации опухоли в железе и распространенности процесса. При раке тела и хвоста поджелудочной железы выполняется ее резекция с удалением селезенки. При раке головки железы выполняют гастропанкреатодуоденальную резекцию. Это очень обширная операция. Она заключается в пересечении ПЖ в области перешейка, двенадцатиперстной кишки – в области ее перехода в тощую, желудка – в антральном отделе и общего желчного протока – в дистальной части и удалении резецированной зоны одним блоком с последующим восстановлением непрерывности пищеварительной трубки. При любом виде хирургического лечения должны быть удалены регионарные лимфатические узлы. Большому числу больных из-за запущенности процесса или тяжести общего состояния выполнение радикального вмешательства не представляется возможным. Лечебная помощь таким больным направлена на ликвидацию желтухи.

Тотальная панкреатэктомия может потребоваться при распространении опухолевого процесса по всей поджелудочной железе или при наличии нескольких очагов рака. При этой операции проводится удаление всей поджелудочной железы, участка тонкого кишечника и желудка, общего желчного протока, желчного пузыря, селезенки и регионарных лимфатических узлов.

К побочным эффектам хирургического лечения относятся слабость, утомляемость и боль в течение нескольких дней после операции, нарушение пищеварения и развитие сахарного диабета на фоне дефицита инсулина, который вырабатывается в островковом аппарате поджелудочной железы.

В случаях, когда не удается определить возможность хирургического вмешательства до начала лечения, лучевую и/или химиотерапию проводят перед операцией для сокращения размеров опухоли. После этого может появиться возможность проведения операции.

Лучевая терапия при РПЖ назначается в следующих случаях: а) перед хирургическим лечением, для того чтобы сократить размеры опухоли; б) при местно-распространенном РПЖ; в) для облегчения сильных болей при метастатических поражениях; г) после хирургического лечения для уменьшения риска рецидива рака. Обычно это наружное облучение в течение 5–6 недель. В послед-

ние годы используются также новейшие методы лучевой терапии. К ним относятся такие методики, как *стереотаксическая* лучевая терапия, например, методика “Кибернож”. Эти методики обеспечивают прицельное облучение опухоли за небольшое число сеансов. Лучевая терапия РПЖ дает ряд побочных эффектов: утомляемость, тошноту и рвоту, диарею. В большинстве случаев после окончания лечения побочные эффекты проходят.

Проблема при лучевом лечении состоит в том, что поджелудочная железа движется во время дыхания пациента. Обычная радиационная терапия не принимает во внимание это движение. Кибернож справляется с этой задачей, осуществляя постоянную идентификацию точного расположения опухоли для управления процессом лечения. Преимущества операций Киберножом очевидны – процедуры облучения безболезненны и непродолжительны, достигается высокая точность поражения опухоли, обеспечиваются безопасность для здоровых тканей и минимальный реабилитационный период для пациента

Иногда совместно с радиотерапией проводится и химиотерапия, что позволяет сократить размеры опухоли. В результате этого появляется возможность удалить опухоль хирургически. Одновременное назначение химиопрепаратов и лучевого лечения требует уменьшения дозы лекарств. Это сокращает риск развития побочных эффектов.

Адьювантная химиотерапия назначается после хирургического удаления РПЖ для профилактики возможного рецидива опухоли. В настоящее время стандартом является монокимиотерапия с помощью препарата гемцитабин (Гемзар). Изучается возможность проведения комбинированной адьювантной терапии. Химиотерапия первой линии назначается при местно-распространенном или метастазирующем РПЖ. Монокимиотерапия гемцитабином увеличивает продолжительность жизни и период времени до возникновения рецидива. Стандартом при лечении прогрессирующего РПЖ с 1997 г. является гемцитабин. В настоящее время изучаются различные комбинации гемцитабина с другими препаратами с целью повышения эффективности химиотерапии. Так, например, в США в 2005 г. был одобрен препарат прицельной терапии “эрлотиниб”. Он используется при лечении пациентов с прогрессирующим РПЖ в комбинации с гемцитабином.

Химиотерапию используют и с целью оказания паллиативной помощи больным РПЖ. В любой момент времени пациент РПЖ может рассчитывать на получение паллиативного лечения. Это лечение помогает контролировать симптомы и улучшает качество жизни во время основной терапии.

Паллиативная помощь при РПЖ заключается в: а) облегчении симптомов нарушения проходимости тонкого кишечника и общего желчного протока; б) улучшении пищеварения и аппетита; в) лечении сахарного диабета; г) облегчении болевого синдрома и других побочных эффектов.

В среднем однолетняя выживаемость при РПЖ составляет 26 %. Средний коэффициент 5-летней выживаемости составляет около 6 %. При обнаружении опухоли на ранней стадии, при возможности ее хирургического удаления, коэффициент 5-летней выживаемости увеличивается до 23 %.

Литература

1. *Давыдов М.И.* Энциклопедия клинической онкологии / М.И. Давыдов. М., 2004. 289 с.
2. *Кубышкин В.А.* Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневский. М.: Мед-практика, 2003. 386 с.
3. *Долгушин Б.И.* Комплексная диагностика опухолей билипанкреатодуоденальной зоны / Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Г.Т. Синюкова // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 2.
4. *Патютко Ю.И.* / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников // Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны: руководство для врачей. М., 2007