

Никулин М.П., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Ибрагимов Т.Ф., Титова Г.В.

### Эпидемиологические данные

В мире ежегодно регистрируется 216,4 тыс. заболевших и 213,5 тыс. умерших от **рака поджелудочной железы** (РПЖ). В России в 2002 году выявлено 13002 больных с РПЖ. Заболеваемость составляет 8,2 на 100 тысяч населения. Динамика заболеваемости опухолями **поджелудочной железы** среди мужчин в России за период с 1990 по 2004 год колебалась от 7,9 в 1990 году до 8,2 на 100 тысяч населения в 2004 году, среди женщин в России это показатель составлял 4,0 в 1990 году и 4,4 на 100 тысяч населения в 2004 году [1]. В США регистрируется приблизительно 30, а в Японии - 20 тысяч больных в год. Средний возраст заболевших в России у мужчин равен 64 годам, у женщин - 70 лет, в США средний возраст выше - 69 лет и 73 года соответственно. В Японии в настоящее время когорта больных РПЖ составляет 110 тыс. [3]. В Москве в 2002 году выявлено 1108 больных злокачественными новообразованиями **поджелудочной железы**. Несмотря на относительно редкую встречаемость по сравнению с такими заболеваниями, как **рак** легкого, желудка, толстой кишки, молочной **железы** и простаты, в структуре смертности РПЖ занимает четвертое место в мире с пятилетней выживаемостью около 5%. При этом пациенты, оперирующиеся по поводу операбельных форм заболевания имеют 20% 5-летнюю выживаемость с медианой от 12 до 20 месяцев. У пациентов с местнораспространенными формами заболевания без отдаленных метастазов медиана выживаемости составляет от 6 до 10 месяцев. У пациентов с отдаленными метастазами медиана выживаемости не превышает 3-6 месяцев. Химиолучевая терапия в целом рассматривается как метод, имеющий преимущество в увеличении жизни у больных РПЖ. Заболеваемость РПЖ в мире неравномерна. Так, среди американцев афроамериканского происхождения заболеваемость выше, чем в других канцер-регистрах. Возможно, это связано с генетической неспособностью инактивировать канцерогены продуктов курения. С другой стороны, непонятным остается факт низкой заболеваемости РПЖ на африканском континенте. Возможный ответ на этот феномен кроется в исследовании факторов окружающей среды. В целом частота заболеваемости выше в развитых, индустриальных, чем в развивающихся странах. В большинстве источников, посвященных изучению эпидемиологии РПЖ, подчеркивается печальный факт, что частота заболеваемости практически равняется смертности. Связано это с ранним метастазированием в регионарные лимфоузлы, быстрым распространением по периневральным пространствам и инвазией в крупные сосуды. У большинства пациентов на момент диагностики существуют субклинические метастазы в печень, не определяемые лучевыми методами диагностики.

РПЖ является болезнью пожилых, при этом, как уже было сказано, наибольшая частота встречаемости приходится на возраст 60-80 лет. Возраст заболевших моложе 40 лет считается редким и моложе 30 - казуистическим. Около 10% заболевших РПЖ имеют возраст менее 50 лет. Если пациент имеет длительный анамнез курильщика, возможно предположить ассоциацию с генами, ответственными за детоксикацию продуктов курения; в случае отсутствия указаний на курение необходим поиск возможных других факторов генетической предрасположенности. В любом случае заболевшие молодого возраста представляют крайне важный источник информации в поисках наследственных факторов риска заболевания.

Взаимосвязь между РПЖ и сахарным диабетом остается не совсем ясной, хотя было замечено, что проявление сахарного диабета может быть как ранним симптомом развития РПЖ [4], так и предрасполагающим фактором. В одном из недавних исследований было отмечено, что у пациентов с сахарным диабетом риск развития РПЖ сохраняется в течение более 10 лет [5]. Эти же авторы указывают, что риск ограничен пациентами с инсулиннезависимой формой заболевания или пациентами, возраст которых превышал 40 лет. В исследовании, сравнивавшем 720 пациентов с РПЖ и 720 контрольной группы [4], было установлено, что в контрольной группе сахарный диабет встречался у 8% исследованных, в то время как в основной группе - у 20%. Исследователи признают, что концепция «причина - следствие» может трактоваться двояко и что развитие сахарного диабета может быть причиной опухолевого роста в **поджелудочной железе**. В мета-анализе, опубликованном в 1995 году указывается, что РПЖ чаще встречается при долго существующем сахарном диабете [6]. Таким образом, встречаются противоположные точки зрения на взаимосвязь РПЖ и сахарного диабета. Отсутствие единого мнения, по-видимому, может означать, что роль сахарного диабета, по крайней мере, не является основной в развитии заболевания и может рассматриваться как ассоциативный фактор у небольшой части заболевших.

Предпринимаются попытки выявить молекулярные различия в популяциях стран. Так, пациенты в Китае, вероятно, имеют отличную от других стран экспрессию K-ras и p53 генов [8]. Различия в экспрессии указанных генов могут быть и основанием в различной заболеваемости и выживаемости у афроамериканцев. Курение является основным эпидемиологическим фактором, ассоциированным с заболеваемостью РПЖ, и широкая пропаганда против курения привела к незначительному снижению заболеваемости РПЖ среди мужчин в США. РПЖ встречается чаще у пожилых больных, в связи с этим следует ожидать прироста частоты РПЖ с учетом тенденций к увеличению продолжительности жизни людей в развитых странах. В Японии смертность среди мужчин в 2002 году была выше в 1,7 раза, чем у женщин [9]. Эти сведения могут указывать, что гормональный фактор также может быть задействован в развитии и агрессивности РПЖ.

С курением связано развитие около 30% случаев РПЖ. В отличие от легкого, где канцерогены в процессе курения контактируют с бронхиальным деревом, ткань **поджелудочной** железы подвергается воздействию вредных веществ опосредованно. Риск развития РПЖ у курящих повышен в 2 раза, чем у некурящих (риск развития **рака** легкого повышается в 10-15 раз). Канцерогены могут воздействовать на поджелудочную железу через кровь, желудочное содержимое, возможно, через желчь. Большинство опухолей поджелудочной железы возникает в головке, и это именно та зона, где контакт с канцерогенами, содержащимися в желчи или дуоденальном содержимом, потенциально высок. Существует дозозависимый эффект от курения. Так, в известном английском исследовании при изучении британских врачей на протяжении 40 лет было установлено, что у некурящих, бывших курильщиков и курильщиков заболеваемость РПЖ составляет 16, 23, 35 на 100 тыс. соответственно [10]. Интересно, что вышесказанное исследование посвящено изучению не только курения, но и влияния других факторов, в частности, алкоголя на смертность среди врачей. По данным японских авторов [11], относительный риск смертности от **рака** поджелудочной железы среди мужчин, выкуривающих 40 и более сигарет в день, составляет 3,3 (95% CI: 1,38-8,1). Надо отметить, что вредное влияние курения сохраняется до 2 лет после отказа от курения, а через 15 лет риск уравнивается с некурящими.

В мире проводились многочисленные исследования ассоциации диеты и риска развития РПЖ. Предположительно, до 20% случаев связано с диетическим фактором, хотя в большинстве публикаций оговаривается, что употребление тех или иных продуктов в пищу наиболее трудно оценить в различных популяциях и влияние различных компонентов питания на развитие заболеваний может быть опосредованным. Предположительно, чем больше общая калорийность пищи, тем выше риск развития РПЖ [12]. В этом же аспекте исследуется влияние ожирения, измерения индекса массы тела и физическая активность населения, потребление углеводов, витаминов и т.д. Повышенное содержание нитратов в пище ведет к образованию нитрозаминов, которые являются потенциальными канцерогенами. Употребление витаминов и антиоксидантов теоретически должно снижать риск развития онкологических заболеваний. Однако в исследовании [13] не установлено протективного действия а-токоферола и б-каротина на развитие РПЖ в течение 5-8-летнего периода за группой наблюдавшихся. Также не установлено взаимосвязи между приемом фолиевой кислоты и развитием **рака** поджелудочной железы [14]. Возможно, защитное действие витаминов и антиоксидантов более значимо проявляется при других видах злокачественных заболеваний и при более длительном применении.

Тем не менее в большинстве исследований, посвященных воздействию витаминов и продуктов питания, употребление фруктов [15,17], citrusовых [16], витамина С оказывало защитное действие [18]. Особенно интересным является факт, что в citrusовых выявлены природные агенты, которые являются ингибиторами K-ras онкогена [19].

Ранее указывалось, что потребление кофе повышает риск развития РПЖ [20]. Однако последующие исследования не подтвердили эту точку зрения [21,22,23,24].

Таким образом, влияние диетических факторов на развитие РПЖ привлекает пристальное внимание. Известно, что канцерогенное действие многих продуктов и особенности питания могут проявляться через несколько десятилетий. Возможно, что особенности питания в молодом и детском возрасте являются даже более значимыми, однако выполнить ретроспективные и даже проспективные исследования на больших группах не всегда удается методически.

Среди профессиональных факторов, негативно влияющих на развитие заболевания, указываются пестициды, формальдегиды, хлорированные углеводороды, бензидин, продукты бензина [25]. В исследовании, изучавшем смертность среди 5000 рабочих, связанных с производством ДДТ и производных,

длительный контакт с указанными веществами считался причиной развития РПЖ [28]. Большинство этих агентов оказывало влияние и на другие виды опухолей. Рабочие, связанные с текстильной промышленностью, цементом, садоводы, шахтеры имели повышенный риск РПЖ, однако точный механизм канцерогенеза в этих случаях не совсем ясен [29].

В целом считается, что риск профессиональных факторов на развитие РПЖ не превышает 5% (то есть менее, чем риск, связанный с курением).

Доля наследственных факторов в развитии РПЖ составляет около 5-10% всех случаев. К настоящему времени обнаружено, что ген BRCA2, один из генов, ответственный за наследственный рак молочной железы, ассоциирован с развитием и РПЖ. Ген BRCA2 считается опухолевым супрессором, ответственным за репарацию ДНК. Мутация этого гена обнаружена как при спорадическом, так и при наследственном РПЖ [30].

В настоящее время ведутся многочисленные исследования по изучению генетического полиморфизма на развитие онкологических заболеваний той или иной этиологии. В частности, рассматривается роль генов, ответственных за детоксикацию канцерогенов, содержащихся в продуктах курения. Наличие у индивидуума «благоприятных» генов может играть протективную роль. В этом контексте исследуется полиморфизм генов цитохрома P-450, N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы [31]. Заслуживают внимания сообщения о влиянии ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов циклооксигеназы-2 на риск развития РПЖ [32].

Таким образом, говоря о факторах окружающей среды и эпидемиологии РПЖ, можно сказать следующее. Четкая взаимосвязь факторов риска и развития РПЖ обнаруживается у определенной части заболевших. Курение можно считать доказанным фактором, в два раза увеличивающим риск заболевания. Доля наследственных факторов и герминогенных мутаций обнаруживается у 5-10% пациентов. Прямое влияние потребления кофе и алкоголя не считается доказанным. Такие предшествующие заболевания, как панкреатит и диабет, вносят лишь небольшой вклад (4%) в риск развития РПЖ.

Молекулярные изменения при РПЖ

За последнее время не удалось добиться улучшения в диагностике и снижения смертности от РПЖ, в отличие от многих других злокачественных заболеваний. Надежды исследователей связаны с поиском молекулярно-генетических маркеров, позволяющих выявить заболевание в ранних (доклинических) стадиях с возможным таргетным принципом лечения.

Внутрипротоковая аденокарцинома является доминирующим гистологическим диагнозом в диагнозе «рак поджелудочной железы». Предполагается, что клетки выводных протоков чаще всего подвергаются злокачественной трансформации в ткани органа. Процесс малигнизации многоступенчатый и предусматривает определенные стадии морфологически выявляемых изменений. Предложен термин, обозначающий изменения слизистых протоков - PanINs (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия). Выделяют следующие виды неоплазий:

1. PanIN-1A - эпителий протоков однослойный без признаков атипии.
2. PanIN-1B - эпителий без признаков атипии образует сосочки.
3. PanIN-2 - эпителий с признаками клеточной атипии и образованием сочков.
4. PanIN-3 - carcinoma in situ.

Генетические изменения выявляются на самых ранних стадиях перестройки эпителия. В большинстве опухолей выявляются изменения в онкогенах K-ras, EGFR, HER-2 и в генах-супрессорах CDKN2A, P53, DPC4, BRCA2. Согласно модели канцерогенеза, принятой для развития рака поджелудочной железы и заключающейся, как было сказано, в нарастании морфологических изменений слизистой протоков, мутации гена K-ras и активация EGFR и HER-2 являются наиболее ранними событиями в панкреатической интраэпителиальной неоплазии с минимальной атипией. В начальных стадиях PanIN происходит инактивация сначала CDKN2A а затем и P53, DPC4, BRCA2.

K-ras ген локализуется в локусе p12 XII хромосомы и кодирует белок, ответственный за передачу сигналов от мембранных рецепторов тирозинкиназ (TGFR, VGFR, EGFR, HER-2) к цитоплазматическим киназам. При мутации гена K-ras теряется способность к самостоятельной дезактивации белка. Эти события приводят к постоянной стимуляции различных эффектов внутри клетки, в частности, синтеза ДНК и клеточной пролиферации. Клетки с мутацией K-ras начинают экспрессировать трансформирующий фактор роста (TGFA) и эпителиальный фактор роста (EGF). При дополнительной активации рецептора эпителиального фактора роста (EGFR) начинается неконтролируемая пролиферация, как результат аутокринной стимуляции.

Большинство мутаций затрагивают кодон 12 («почерк РПЖ»), мутации кодонов 13 и 61 являются редкими. Надо отметить, что мутации гена K-ras встречаются как в нормальном эпителии, так и у пациентов с хроническим панкреатитом. Частота мутаций нарастает при злокачественной трансформации эпителия и при раке встречается практически в 100% случаев [33]. Пациенты с K-ras мутацией имеют более короткую выживаемость по сравнению с пациентами с диким типом гена K-ras [34]. K-ras мутация предложена как ранний метод диагностики РПЖ. Современные технологии позволяют определить K-ras мутации не только в ткани поджелудочной железы, но и в панкреатическом соке, полученном при ЭРХПГ или при тонкоигольной пункции. Кроме того, образцами для генодиагностики могут служить кал пациентов или кровь. Основной проблемой в попытке использования K-ras мутации в ранней диагностике является тот факт, что частота встречаемости K-ras мутации при хроническом панкреатите составляет от 0 до 40%. Поскольку хронический панкреатит, по мнению многих авторов, сам по себе является фоновым заболеванием, то оценка его как контроля для сравнения с раком поджелудочной железы тоже может считаться спорной. Возможно, определение мутации гена K-ras в соке больных наследственным панкреатитом в долгосрочной перспективе может послужить методом ранней диагностики в скрининге среди популяции с повышенным риском РПЖ. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и HER-2/neu принадлежат к семейству ERBB. Все рецепторы этого семейства являются трансмембранными белками и содержат два участка, богатых цистеином в экстрацеллюлярном домене и тирозин-киназный домен в цитоплазматическом фрагменте. HER-2/neu локализуется на хромосоме 17q21.2 и гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдается при многих солидных новообразованиях, включая рак молочной железы, яичников, толстой кишки, легкого, слюнных желез. Гиперэкспрессия при РПЖ наблюдается от 21 до 80%. HER-2/neu экспрессия положительно коррелирует с гиперплазией, нарастая от ранних стадий гиперплазии до высокой при раке in situ [35]. У пациентов с раком молочной железы было показано, что гиперэкспрессия HER-2/neu сочетается с худшей выживаемостью, однако для РПЖ убедительных аналогичных данных получено не было. Кроме того, при хроническом панкреатите гиперэкспрессия HER-2/neu также достигала 56%, что несколько ниже (65%), чем при РПЖ. Возможно, интактная ткань поджелудочной железы в качестве контроля позволила бы выявить более рельефные различия.

В настоящее время также изучаются другие факторы роста, гиперэкспрессия которых отмечена как при хроническом панкреатите, так и при РПЖ: сосудистый фактор роста (vascular endothelial growth factor - VEGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor b, TGF- b), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), фактор роста нейронов (nerve growth factor, NGF). Сосудистый фактор роста является наиболее привлекательным в плане мишени для таргетной терапии, поскольку гиперэкспрессия VEGF ассоциирована с быстрой сосудистой инвазией и низкой выживаемостью по сравнению с пациентами с низкой экспрессией [36].

#### Гены-супрессоры

Одним из изученных генов-супрессоров при РПЖ является ген p16 (INK4A, CDKN2, MTS-1 - multiple tumor suppressor-1). Последний является ингибитором циклин-киназ D-Cdk4 и DCdk6. По данным некоторых исследований, при РПЖ p16 играет исключительно важную роль, в то время как при хроническом панкреатите мутация p16 встречается редко [37]. Мутации гена часто встречаются при глиомах, меланомах, лейкозах, при раке пищевода. Наиболее частым механизмом инактивации гена является гиперметилирование (52%), затем сиквенс-мутации (16%) и делеции (12%). Указанные мутации четко коррелируют с экспрессией белка p16. Считается, что мутации гена встречаются на самых ранних этапах канцерогенеза РПЖ и даже при ранних формах неоплазии (PanIN-1A). В исследованиях Ohtsubo опухоли поджелудочной железы были большего размера и выживаемость больных значительно короче в случаях мутации гена p16, чем при интактном гене [38]. Hu et al. также сообщили, что снижение экспрессии гена p16 ассоциировалось с худшей выживаемостью и с нарастанием морфологических изменений [39].

Мутация гена p53 - достаточно частое явление при злокачественных опухолях человека. Потеря функции p53 приводит к генетической нестабильности, неадекватному клеточному росту и повышенной выживаемости клеток. Инактивация гена наблюдается в 50-75% случаев, при этом при хроническом панкреатите встречается редко. Исследование мутации гена p53 может изучаться на биоптатах ткани поджелудочной железы, полученной при тонкоигольной биопсии [40]. Прогностическая ценность экспрессии гена p53 изучается, при этом некоторые исследования обнаруживают взаимосвязь мутации гена с худшей выживаемостью, другие не показали значимой корреляции с плохим прогнозом [41,42].

Ген DPC4 (deleted in pancreatic cancer), (Smad4) инактивирован в 55% случаев РПЖ [43]. Инактивация гена

достаточно специфична для РПЖ, хотя с низкой частотой встречается при раке толстой кишки, молочной железы, раке яичников или раке желчных протоков. Ген кодирует белок с молекулярной массой 64-kDa, который играет важную роль в транскрипции генов и регуляции роста. Считается, что ключевая роль в передаче сигналов принадлежит трансформирующему фактору роста (TGF- $\beta$ ). Нарушения в передаче сигнала к TGF- $\beta$  приводит к увеличению изоформ трансформирующего фактора роста и нарушенной экспрессии TGF-рецепторов. Опухолевые клетки перестают отвечать на ингибиторные эффекты TGF- $\beta$ . Отсутствие ответа на TGF- $\beta$  коррелирует с мутациями гена DPC4 в опухолевых клетках [44]. Мутация гена DPC4 встречается в относительно поздних стадиях РПЖ, а экспрессия гена предложена как прогностический маркер при этом заболевании. В некоторых исследованиях показано, что сниженная экспрессия была значительно чаще при низкодифференцированных аденокарциномах, чем при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. Пациенты с интактным геном имели значительно более лучшую выживаемость после панкреатодуоденальной резекции, чем при мутированном гене - 19,2 и 14,7 мес. соответственно [45]. Исследований гена DPC4 при хроническом панкреатите немного, но имеются сообщения, что мутации гена часто встречаются не только при хроническом панкреатите, но и при неопухолевой патологии заболеваний поджелудочной железы.

#### Клиническая картина

Клиника РПЖ хорошо и детально описана в публикациях видных отечественных хирургов: Виноградова В.В. (1956), Шалимова А.А. (1970), Итина А.Б. (1976), Блохина Н.Н. (1982), Данилова М.В. (1995), Кубышкина В.А. (2003), Малярчука В.И. (2006), Патютко Ю.И. (1998) и других.

К сожалению, как и при раке большинства органов брюшной полости, ранних симптомов заболевания РПЖ не существует. Наличие клинических симптомов, как правило, означает распространенный опухолевый процесс с небольшими шансами на долгосрочную перспективу. В настоящее время попытки внедрения скрининговых программ на обнаружение РПЖ нельзя назвать дешевыми и доступными даже в развитых странах. Экономическое положение в нашей стране не позволяет надеяться на применение высокотехнологичных методик для раннего обнаружения РПЖ в широких масштабах и, по-видимому, жалобы пациентов врачам первого звена (терапевтам, хирургам, инфекционистам, невропатологам) будут являться первым поводом для углубленного обследования. Наиболее частыми клиническими признаками являются боль и желтуха. Болевой синдром локализуется в эпигастральной области, если опухоль расположена в головке поджелудочной железы, и распространяется в левое подреберье при локализации в теле и хвосте поджелудочной железы. Иррадиация в спину заставляет заподозрить распространение на забрюшинное пространство. Тупые, ноющие боли в эпигастральной области часто расцениваются, как «гастрит», «панкреатит», «холецисто-панкреатит», «язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки», «грыжа пищеводного отверстия диафрагмы» и т.д. Назначение дополнительного обследования, включая эзофагогастродуоденоскопию или ультразвуковое исследование брюшной полости, с большой долей вероятности может выявить любое из вышеперечисленных заболеваний, широко распространенных в «здоровой популяции». Опухоль в теле поджелудочной железы может вызывать боль значительной интенсивности из-за быстрого вовлечения в процесс чревного ствола. В начальных стадиях заболевания болевой синдром ослабевает при наклоне больного, при распространенном процессе болевой синдром становится мучительным и изматывающим, быстро вызывающим астенизацию больного и увеличенное потребление обезболивающих препаратов. Большинство клиницистов связывают боль с распространением на нервные сплетения в области головки поджелудочной железы и забрюшинного пространства, чревного ствола. Блокада протока в области головки поджелудочной железы и застой панкреатического содержимого в дистальных отделах органа вызывают вторичный панкреатит, который также является составляющим болевого синдрома. Изолированные «боли в спине» или «в пояснице» заставляют пациентов обращаться к невропатологу или самим расценивать боль, как проявление остеохондроза. Применение нестероидных противовоспалительных средств, которые рутинно применяются для лечения неврологических заболеваний и остеохондроза, и являются обезболивающими препаратами, может на некоторое время сгладить картину. При локализации опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы боль может локализоваться в левом подреберье, левой поясничной области, симулируя клинику межреберной невралгии или почечную патологию.

Желтуха является вторым основным симптомом заболевания и наблюдается при локализации опухоли в головке поджелудочной железы. Желтуха может сочетаться с болевым синдромом, в некоторых случаях может быть первым и единственным симптомом заболевания. Большинство клиницистов рассматривают

желтуху, как явный признак неоперабельности процесса. Тем не менее первичная локализация опухоли вблизи общего желчного протока может вызывать нарушение оттока желчи даже при небольшой опухоли и желтуха может быть спасительным симптомом для больного. В отдельных случаях наличие желтухи при объективной проходимости выводных протоков объясняется нарушением моторики желчных протоков вследствие прорастания опухолью их стенок. Кроме того, механический характер желтухи может быть вызван сдавлением ворот печени метастазами РПЖ либо метастазами в паренхиму печени с компрессией долевых протоков. Желтуха при раке головки поджелудочной железы носит нарастающий характер и интенсивность ее коррелирует с размерами опухоли. Практически неизменным спутником желтухи является кожный зуд. Нередко можно видеть следы расчесов на коже больных, и кожный зуд часто является основной жалобой больных. Безболевая желтуха служит поводом для госпитализации больных в инфекционные стационары, и нередко проходят недели и месяцы до постановки правильного диагноза и перевода больных в хирургические стационары. Расширение желчевыводящих протоков и наличие объемного образования в области головки поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании, наличие повышенной прямой фракции билирубина в биохимическом анализе крови могут служить быстрым и надежным диагностическим критерием для подтверждения опухолевого генеза желтухи. Потемнение мочи происходит из-за высокого уровня конъюгированного билирубина и отсутствия уробилиногена. Светлый стул является результатом отсутствия стеркобилиногена в кишечнике.

У больных с желтухой наличие гипертермии означает присоединившийся холангит. Характерны типичные подъемы температуры до 38-39 °С с ознобами и быстрым купированием симптомов. Инфекция желчевыводящих путей является неблагоприятным фактором в плане развития печеночной недостаточности, других гнойных осложнений при выполнении хирургических вмешательств. В настоящее время дренирование желчных протоков (чреспеченочное, эндоскопическое) должно сочетаться с посевом желчи и адекватной антибактериальной терапией уже на дооперационном этапе.

Желтуха, как проявление компрессионного синдрома может сочетаться с увеличенным безболезненным желчным пузырем (симптом Курвуазье). Необходимым условием указанного симптома является проходимость пузырного протока. Желтуха сочетается с потемнением мочи и обесцвечиванием кала. Потеря веса некоторыми исследователями считается самым частым симптомом, что может быть связано как с утратой внешнесекреторной функции поджелудочной железы, так и снижением аппетита и раковой кахексией. В отличие от боли и желтухи снижение веса в меньшей степени заставляет больных обращаться за медицинской помощью.

В случае блокады селезеночной вены, что чаще бывает при опухолях тела поджелудочной железы, выявляется спленомегалия.

Мигрирующие венозные тромбозы (симптом Труссо) - симптом, считающийся специфичным для РПЖ. С другой стороны, повышенное тромбообразование в венозной системе может наблюдаться и при раке органов другой локализации.

Проявление других симптомов - снижение аппетита, утомляемость, увеличение печени, расстройства функции кишечника, тошнота, диспепсия, гипергликемия - не является специфичным и с малой долей вероятности вызовет подозрение на РПЖ.

Все вышеперечисленные симптомы, как правило, сами по себе являются признаками, свидетельствующими о сомнительной операбельности. Выявление асцита при РПЖ, пальпируемая опухоль в эпигастриальной области, стеноз выходного отдела желудка - практически исключают возможность радикального хирургического лечения. Кроме того, частота симптомов при РПЖ зависит от локализации опухоли (табл. 1).

#### Диагностика рака

##### поджелудочной железы

Как уже было указано, ранняя диагностика крайне затруднена в связи с отсутствием симптомов на ранних стадиях, расположением поджелудочной железы в брюшинном пространстве - зоне, недоступной при обычном физикальном осмотре. Использование компьютерной томографии органов брюшной полости для скрининга РПЖ является дорогим методом. Ультразвуковая томография - более дешевый и доступный метод для практического здравоохранения, однако визуализация поджелудочной железы при неподготовленном кишечнике и у тучных больных является непростой задачей даже для опытного специалиста. Использование сывороточных маркеров могло быть дешевым и доступным для диагностики раннего РПЖ, однако строго специфичных маркеров для РПЖ риска не существует.

Сыворотка крови представляет собой наиболее подходящий биологический материал для измерения

опухолевых маркеров в связи с относительно легкой доступностью для многократных заборов. Маркер СА19-9 используется для диагностики и мониторинга РПЖ более 20 лет и в настоящее время считается «золотым стандартом». СА19-9 представляет собой карбогидратный антиген групп крови Lewis (по фамилии исследователя, открывшего антигены) и в норме присутствует на мембране лейкоцитов. Молекула ответственна за адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов и, соответственно, за выход клетки к очагам воспаления, иммунного ответа. Опухолевые клетки, гиперэкспрессирующие СА19-9, несут в себе более злокачественный потенциал из-за большей способности к фиксации к эндотелию и, таким образом, к метастазированию. Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможной тропности Lewis антигенов к эндотелию сосудов печени, мезотелию брюшины и т.д. Чувствительность СА19-9 и специфичность варьируют от 70 до 90%. От 5 до 10% населения не экспрессирует Lewis антигены и, таким образом, опухолевые клетки не будут нести на мембране антиген. Повышенные уровни маркера могут быть при панкреатите, холангите, других воспалительных заболеваниях и злокачественных новообразованиях. Учитывая тот факт, что РПЖ является относительно редкой патологией, даже при 95% чувствительности и специфичности теста, на один выявленный случай РПЖ будет приходиться 350 ложноположительных результатов [53]. Кроме того, по данным японского Регистра рака поджелудочной железы (Pancreatic Cancer Registry), только половина опухолей размером менее 2 см проявляются повышением уровня СА19-9 [54]. Тем не менее исходный уровень маркера может служить достаточно надежным ориентиром после начала лечения (хирургического, химиотерапевтического, комбинированного) для оценки эффективности или рецидива заболевания. В настоящее время ведется активный поиск опухолевоассоциированного маркера для РПЖ, который обладал бы более высокой специфичностью и чувствительностью по сравнению с СА19-9. В настоящее время исследуются маркеры MIC-1 (macrophage inhibitory cytokine-1), остеопонтин, мезотелин и другие.

Инструментальная первичная диагностика включает в себя:

1. Ультразвуковую трансабдоминальную томографию (чувствительность 83%, специфичность 99%).
2. Спиральную компьютерную томографию (98%, 54%).
3. Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (70%, 94%).
4. Магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (84%, 97%).
5. Пункционную биопсию под эндоскопическим ультразвуковым контролем (92%, 100%), либо трансабдоминальную пункционную биопсию под ультразвуковым контролем.
6. Эмиссионную позитронную томографию (96%, 65%).

Наиболее доступными и часто используемыми методами первичной диагностики, применяемыми в амбулаторных условиях в РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, являются ультразвуковая трансабдоминальная томография, спиральная компьютерная томография, пункционная биопсия под эндоскопическим контролем. В случае прорастания опухоли головки поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку морфологический диагноз может быть подтвержден пункцией при фиброгастродуоденоскопии. Для уточняющей диагностики в стационарных условиях выполняется чреспеченочная чрескожная холангиография (реже - ЭРХПГ). За рубежом в последние годы используется совмещенное ПЭТ/КТ исследование, которое заключается в наложении изображения компьютерных томограмм на изображения, получаемые с помощью позитронно-эмиссионных томографов. Считается, что данная методика обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем взятые по отдельности вышеуказанные методы. Одним из самых важных диагностических методов в РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина считается ангиография. Главным критерием, оцениваемым при ангиографии, является вовлечение в опухолевый процесс брыжеечной вены или артерии. Японские авторы предложили ангиографические признаки заинтересованности брыжеечных сосудов:

- A - неизменная ангиограмма
- B - одностороннее сужение вены
- C - двустороннее сужение вены
- D - стеноз или обструкция с наличием коллатеральных вен.

Кроме того, при ангиографии оценивается степень васкуляризации патологических очагов, источник кровоснабжения опухоли, наличие прорастания (сужения, узурации) не только брыжеечных сосудов, но и гастропанкреатодуоденальной артерии, общей печеночной артерии, чревного ствола, селезеночной артерии и вены и воротной вены. Ангиография значительно облегчает хирургическое пособие при выявлении сосудистой аномалии в билиопанкреатодуоденальной зоне. В частности, одним из самых частых вариантов

анатомического развития является отхождение правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии. Худшим следствием перевязки правой печеночной артерии при мобилизации гастропанкреатодуоденального комплекса может быть печеночная недостаточность, вплоть до некроза паренхимы правой половины печени. Важно оценить не только факт вовлечения сосудов, но и протяженность вовлечения брыжеечных сосудов - при вовлечении более 4 см нужно быть готовым к пластике брыжеечных сосудов. Наиболее часто наблюдается прорастание верхней брыжеечной вены; в качестве пластического материала при отсутствии протеза могут служить большая подкожная вена бедра, наружная яремная вена, почечная вена. Надо подчеркнуть, что изолированное поражение верхней брыжеечной вены многими хирургами не расценивается, как признак неоперабельности, в то время как явные признаки вовлечения и верхней брыжеечной артерии и верхней брыжеечной вены с наибольшей долей вероятности свидетельствуют о неоперабельности.

Пункционная биопсия входит в обязательный алгоритм диагностики в РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Необходимость процедуры оспаривается некоторыми хирургами. В частности, Кубышкин В.А. [55] считает, что при намерении больного оперировать и наличии опухоли в поджелудочной железе пункция необязательна. Главным доводом в пользу предоперационного подтверждения диагноза является исключение (или подтверждения) редких форм опухолей поджелудочной железы, в частности, карциноида поджелудочной железы. Предоперационное знание диагноза может повлиять на выбор тактики лечения в сомнительно операбельных случаях. Так, например, учитывая более благоприятный прогноз и более высокие показатели выживаемости при карциноиде поджелудочной железы в сравнении с РПЖ, агрессивная хирургическая тактика (с резекцией сосудов или без нее) будет более оправдана. Пункционная биопсия проводится в амбулаторных условиях под местной анестезией с ультразвуковым контролем. Как правило, дополнительного наблюдения за больным не требуется, назначение наркотических обезболивающих не проводится. Одним из важных факторов успеха в постановке диагноза можно назвать наличие опытного цитолога. Печень - самая частая локализация отдаленных метастазов рака поджелудочной железы, поэтому при одновременном обнаружении опухоли в поджелудочной железе и очаговом поражении печени оправданным будет пункция очагов в печени.

Классификация РПЖ (код С25)

Примечание. Особенности международного кодирования рака РПЖ. 1. Головка поджелудочной железы - С25.0. 2. Тело поджелудочной железы - С25.1. 3. Хвост поджелудочной железы - С25.2.

Опухоли головки поджелудочной железы возникают справа от левой границы верхней брыжеечной вены. Крючковидный отросток является частью головки.

Опухоли тела поджелудочной железы возникают между левой границей верхней брыжеечной вены и левой границей аорты.

Опухоли хвоста поджелудочной железы возникают между левой границей аорты и воротами селезенки.

Tx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 - первичная опухоль не определяется

Tis - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

T1 - опухоль ограничена поджелудочной железой, до 2 см в наибольшем диаметре

T2 - опухоль ограничена поджелудочной железой более 2 см в наибольшем измерении

T3 - опухоль распространяется за пределы поджелудочной железы, но не вовлекает чревную или верхнюю брыжеечную артерии

T4 - опухоль распространяется на чревную или верхнюю брыжеечную артерии.

Nx - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 - метастазы в регионарных лимфатических узлах

Примечание: регионарные лимфоузлы подразделяются на

верхние - сверху от головки и тела поджелудочной железы

нижние - снизу от головки и тела поджелудочной железы

передние - передние панкреатодуоденальные, пилорические (только для опухолей головки) и проксимальные брыжеечные лимфоузлы

задние - задние панкреатодуоденальные, вокруг общего желчного протока и проксимальные брыжеечные лимфоузлы

селезеночные - в воротах селезенки и около хвоста поджелудочной железы (только для опухолей тела и



хвоста)

чревные - только для опухолей головки поджелудочной железы

При гистологическом исследовании материала регионарной лимфодиссекции должно исследоваться не менее 10 лимфоузлов. Если лимфоузлы негативны, но исследовано менее 10, классифицируется как pN0. M - отдаленные метастазы.

В классификации последней редакции обращает на себя внимание изменение индекса T - в основу положен признак, означающий вовлечение брыжеечных сосудов или чревного ствола (табл. 2).

Классификация абдоминальных лимфоузлов  
(Японское панкреатическое научное общество)

1. Правые паракардиальные лимфоузлы
2. Левые паракардиальные лимфоузлы
3. Лимфоузлы малой кривизны желудка
4. Лимфоузлы большой кривизны желудка
5. Надпривратниковые лимфоузлы
6. Подпривратниковые лимфоузлы
7. Лимфоузлы левой желудочной артерии
8. Лимфоузлы общей печеночной артерии
9. Лимфоузлы чревного ствола
10. Лимфоузлы ворот селезенки
11. Лимфоузлы вдоль селезеночной артерии
12. 12h1 - лимфоузлы ворот печени, 12a1 - верхние лимфоузлы печеночной артерии, 12a2 - нижние лимфоузлы печеночной артерии, 12b1 - верхние лимфоузлы общего желчного протока, 12b2 - нижние лимфоузлы общего желчного протока, 12p1 - верхние лимфоузлы воротной вены, 12p2 - нижние лимфоузлы воротной вены, 12c - лимфоузлы вокруг пузырного протока
13. Задние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы, 13a - лимфоузлы выше большого дуоденального сосочка, 13b - лимфоузлы ниже большого дуоденального сосочка
14. Верхние брыжеечные лимфоузлы: 14a - лимфоузлы у устья верхней брыжеечной артерии, 14b - лимфоузлы у устья нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии, 14c - у устья средней ободочной артерии, 14d - у устьев верхних тощекишечных артерий, 14v - лимфоузлы вокруг верхней брыжеечной вены
15. Лимфоузлы средней ободочной артерии
16. Парааортальные лимфоузлы: 16a1 - лимфоузлы от уровня диафрагмы до уровня чревного ствола, 16a2 - от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой почечной вены, 16b1 - от нижнего края левой почечной вены до верхнего края устья нижней брыжеечной артерии, 16b2 - от верхнего края нижней брыжеечной артерии до бифуркации аорты
17. Передние поджелудочно-двенадцатиперстные лимфоузлы: 17a - лимфоузлы выше большого дуоденального сосочка, 17b - лимфоузлы ниже большого дуоденального сосочка (рис. 1).

Морфологические формы экзокринных злокачественных опухолей поджелудочной железы:

1. Протоковая аденокарцинома
2. Гигантоклеточная опухоль
3. Серозная цистаденокарцинома
4. Муцинозная цистаденокарцинома
5. Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная цистаденокарцинома
6. Ацинарноклеточная карцинома
7. Панкреатобластома
8. Солидная псевдопапиллярная карцинома

На долю протоковой аденокарциномы приходится не менее 95% всех видов опухолей поджелудочной железы. Именно протоковая аденокарцинома обладает наиболее высоким злокачественным биологическим потенциалом и обуславливает самую низкую выживаемость больных РПЖ. Знание особенностей морфологической структуры РПЖ накладывает на морфолога особую ответственность в плане постановки более точного диагноза, так как именно морфологический диагноз может объяснить различную выживаемость в однородной, на первый взгляд, группе больных с диагнозом «рак поджелудочной железы». Методы декомпрессии при опухолях головки поджелудочной железы в сочетании с механической желтухой

Большинство больных с опухолями головки поджелудочной железы поступают с клиникой механической желтухи, которая влечет за собой явления печеночной недостаточности, нарушения свертываемости крови, холангит, интоксикацию и т.д. Необходимым условием предоперационной подготовки является билиарная декомпрессия, методы которой могут быть различными.

Интраоперационные методы декомпрессии до использования консервативных методов применялись наиболее часто и выполнялись, как правило сразу после установки диагноза механической желтухи. Лапаротомия и соблазн выполнить сразу резекционный этап у больных с желтухой приводил к высокой послеоперационной летальности, и в настоящее время в большинстве хирургических центров выполняются консервативные методы дренирования. Наиболее частой «открытой» операцией является холецистоэнтеростомия на длинной петле с межкишечным анастомозом. Противопоказаниями к этому виду операции считаются переход опухолевого процесса на зону слияния пузырного протока и общего желчного протока, облитерация пузырного протока, наличие конкрементов в просвете желчного пузыря. Значительно реже формируется анастомоз между желчным пузырем и желудком, двенадцатиперстной кишкой. При удаленном желчном пузыре или наличии противопоказаний выполняется холедохоеюноанастомоз (на длинной петле, либо по Ру) или холедоходуоденоанастомоз. Кроме того, при открытой операции, как правило, есть возможность для взятия интраоперационной биопсии, либо для бужирования дистальной части холедоха.

Холецистостомия для разгрузки билиарного дерева может осуществляться как открытым доступом, так и лапароскопически. Увеличенный желчный пузырь при механической желтухе также является удобным и легко визуализируемым органом для чрескожной пункции и дренирования.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография может считаться малоинвазивным вмешательством, которое помогает установить диагноз и провести лечебные мероприятия. Недостатки метода - необходимость в специальной аппаратуре и в опытном эндоскописте. При прорастании опухоли в холедох и полном его блоке во многих случаях не удается установить назобилирный дренаж, трудно определить границы поражения. Невозможность прочно фиксировать дренаж в области Фатерова соска обуславливает частую миграцию и выпадение.

Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧПХ). Преимуществами ЧЧПХ являются: определение проксимальной границы билиарного блока, возможность многократной биопсии через пункционный канал, применение холедохоскопии с биопсией, возможности эндопротезирования с помощью нитиноловых или металлических стентов. Недостатки метода: необходимость сложной и дорогой аппаратуры, инвазивный характер метода, подразумевающий пункцию печени на высоте желтухи (возможность кровотечения и желчеистечения из зоны пункции). При установке дренажа выше зоны сужения желчь оттекает наружу (наружное дренирование желчных протоков), при проведении дренажа за зону опухолевого роста или зоны компрессии в двенадцатиперстную кишку желчь оттекает частично наружу, частично внутрь (наружно-внутреннее дренирование). При наружном и наружно-внутреннем дренировании происходят потери желчи, которые компенсируются как назначением внутривенных инфузий, так и приемом желчи per os. Необходимо контролировать свертывающую систему крови, назначение викасола внутримышечно. При выявлении нерезектабельной опухоли или отдаленных метастазов предпочтительна установка стентов (желчь оттекает только в просвет кишечника - внутреннее дренирование). В настоящее время чаще устанавливаются саморасправляющиеся сетчатые металлические стенты, которые обеспечивают просвет в зоне сужения до 10-12 мм. Главный недостаток металлических протезов - возможность прорастания опухоли через кольца или ячейки стентов, что иногда требует либо бужирования, либо замены стента.

Хирургические методы лечения

На современном этапе только хирургическое лечение позволяет надеяться на долгосрочную выживаемость. Опыт хирургического лечения РПЖ крупных клиник позволяет с сожалением констатировать, что общая 5-летняя выживаемость чаще всего не превышает 5-10%. Наиболее частая операция при раке головки поджелудочной железы - стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), известная в мире как операция Whipple. Автор (A. Whipple) впервые произвел панкреатодуоденальную резекцию в 1934 году у больной с опухолью большого дуоденального сосочка. Стандартная ГПДР включает в себя удаление головки поджелудочной железы, антрального отдела желудка с малым сальником и правой половины большого сальника, холецистэктомию общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки и лимфодиссекцию пилорических, вокруг холедоха, лимфоузлов по верхнему и нижнему краю головки поджелудочной железы, передних и задних панкреатодуоденальных лимфоузлов, в зоне верхней верхней брыжеечной вены. Самый

частый реконструктивный этап подразумевает формирование анастомоза культи поджелудочной железы с тощей кишкой (либо с желудком), холедоходигестивного анастомоза (с тощей кишкой) и гастроеноанастомоза. В России подавляющее большинство хирургов формирует дополнительный межкишечный анастомоз (по Брауну).

Неудовлетворительные отдаленные результаты дали основание для определенной части хирургов пропагандировать расширенную гастропанкреатодуоденальную резекцию. Расширенная ГПДР включает в себя, кроме вышеописанного удаляемого комплекса, удаление лимфоузлов зоны, которую можно ограничить условно следующими границами: верхняя (горизонтальная) граница проходит на уровне аортального окна, нижняя (горизонтальная) проходит по устью нижней брыжеечной артерии, правая (вертикальная граница) проходит через ворота правой почки, левая (вертикальная) соответствует левому полуцилиндру аорты, с отступом еще левее на 2 см.

Еще более агрессивный подход подразумевает панкреатэктомию. При этом сторонниками такой тактики приводятся следующие аргументы: низкая выживаемость после стандартных резекций поджелудочной железы, возможная мультицентричность поражения поджелудочной железы, вероятность распространения опухолевых клеток по панкреатическому протоку по всей поджелудочной железе, более широкое иссечение забрюшинной клетчатки в области ложа поджелудочной железы после ее полного удаления, отсутствие необходимости формирования панкреатодигестивного анастомоза, как наиболее частого источника недостаточности швов после гастропанкреатодуоденальных резекций, а также возможности заместительной терапии после выключения с помощью современных глюкозо-корректирующих препаратов.

Сторонниками функционального подхода к хирургическому лечению предлагается пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Основная идея таких операций заключается в сохранении привратника и, таким образом, в стремлении уменьшить частоту развития демпинг-синдрома. Главный и мощный контраргумент пилоросохраняющих операций - вероятность развития локорегионального рецидива.

При локализации опухоли в области тела или хвоста поджелудочной железы выполняется стандартная дистальная резекция поджелудочной железы, которая включает в себя: резекцию дистальных отделов железы с пересечением ее справа от верхней брыжеечной или воротной вены с пересечением селезеночной артерии у ее устья, пересечением нижней брыжеечной вены и селезеночной вены непосредственно у конfluence воротной вены. Удаляются лимфоузлы чревного ствола, в воротах селезенки, вдоль селезеночной артерии и по нижнему краю тела и хвоста поджелудочной железы.

Расширенная дистальная резекция поджелудочной железы дополняется удалением лимфоузлов общей печеночной артерии, лимфоузлов вдоль верхних брыжеечных артерии и вены, от верхнего края чревного ствола до нижнего края левой почечной вены и до устья нижней брыжеечной артерии.

Дистальные резекции могут показаться, на первый взгляд, более простыми операциями, чем ГПДР.

Действительно, отсутствует необходимость формирования панкреатодигестивного анастомоза. Но ввиду того, что опухоли тела и хвоста часто растут без явных симптомов, именно в этой зоне размеры опухолевого процесса достигают даже больших размеров, чем при опухолях в головке поджелудочной железы. Быстро наступает поражение чревного ствола, прорастание в заднюю стенку желудка, надпочечник, диафрагму, нижнюю брыжеечную вену, левую почку. Все указанные органы являются потенциально резецируемыми (или удаляемыми), но быстрое развитие отдаленных метастазов и локорегионарного метастазирования нивелирует успехи хирургического мастерства.

Исследования по адьювантной химиотерапии и адьювантному химиолучевому воздействию не выявили явного преимущества того или иного метода при операбельном РПЖ. Более того, в одном из последних исследований химиотерапия фторурацилом с лейковорином имела незначительное преимущество перед химиолучевым методом [57]. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности послеоперационного применения фторурацила и лейковорина в сравнении с гемцитабином или сочетанного применения фторурацила с гемцитабином. При неоперабельных случаях гемцитабин показал свою эффективность как препарат первой линии. Эффект лечения заключался в уменьшении болевого синдрома, улучшении общего статуса, стабилизации веса и незначительном повышении выживаемости. В настоящее время гемцитабин является стандартом химиотерапии диссеминированного РПЖ в Европе и Северной Америке.

Одним из важных аспектов проблемы в лечении РПЖ является лечение болевого синдрома. Доступный и недорогой метод - нейролизис чревного сплетения введением 50 мл этанола, которое может быть осуществлено при открытой операции либо чрескожно, либо эндоскопически под контролем ультразвука.

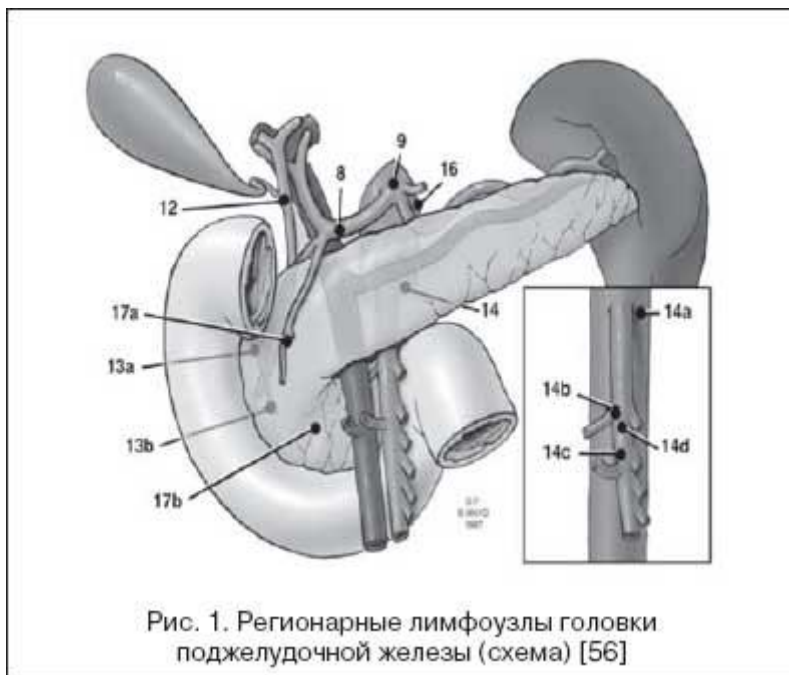
Таким образом, в хирургическом лечении отмечены две основные тенденции: стандартные операции, заключающиеся в удалении лимфоузлов регионарного метастазирования и расширенные операции, смысл которых сводится к удалению лимфоузлов следующего этапа метастазирования и удаления клетчаточных пространств забрюшинного пространства. Надо отметить, что идея расширенных операций не нова. Имеются сообщения, что более ста лет назад Теодор Бильрот впервые произвел панкреатэктомию. В 70-е годы прошлого столетия активным сторонником расширенных операций с резекцией брыжеечных сосудов был J.G. Fortner. В настоящее время отношение к расширенным операциям при раке поджелудочной железы в Европе и Америке можно назвать сдержанным. Опыт РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина свидетельствует, что показатели отдаленной выживаемости среди больных, перенесших расширенные операции по поводу протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы, достоверно не отличались от показателей выживаемости больных после стандартной операции. Более того, у всех больных, умерших от прогрессирования, выявлен локорегиональный рецидив [58]. Количество осложнений после расширенных операций было выше, ведущим из которых была послеоперационная диарея. Трехлетней выживаемости больных после стандартной операции по поводу протоковой аденокарциномы не было, а медиана продолжительности жизни составила 7 месяцев, максимальная продолжительность составила 31 месяц. В недавнем проспективном исследовании [56], проведенном в клинике Mayo с 1997 по 2003 год, не было установлено достоверных различий в выживаемости после стандартных и расширенных операций. Так, пятилетняя выживаемость составила 16,5 и 16,4%, медиана 19 и 26 месяцев соответственно. Количество удаляемых лимфоузлов было достоверно выше после расширенных операций (медиана 15 после стандартных ГПДР и 36 месяцев после расширенных ГПДР). Авторы исследования делают вывод о том, что одинаковая выживаемость и ухудшение качества жизни после стандартных и расширенных операций означают нецелесообразность выполнения расширенных ГПДР.

#### Заключение

Рак поджелудочной железы остается заболеванием с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом. За последние 30 лет в диагностике и лечении не произошло положительных сдвигов, которые реально бы улучшили ситуацию. Хирургический метод достиг совершенства, однако расширенные операции не показали преимуществ на клинически выявляемых стадиях. Компьютерная томография органов брюшной полости, по-видимому, может являться надежным методом скрининга для выявления РПЖ, но является дорогим и недоступным для большинства стран. Сывороточный маркер СА 19-9 в настоящее время предложен как относительно доступный скрининговый тест, при этом чувствительность его варьирует от 60 до 90%. Накопление знаний о молекулярно-генетических изменениях при РПЖ пока не нашло отражения в применении новых препаратов в широкой практике. Комбинированное лечение имеет незначительное преимущество перед хирургическим методом. Перспективы в изменении столь удручающей ситуации видятся в следующем: поиск новых маркеров скрининга (или, по крайней мере, широкое применение уже существующих), удешевление и доступность методов обследования (компьютерной томографии, УЗИ) с целью выявления доклинических форм РПЖ, формирование групп риска, пропаганда здорового образа жизни (отказ от курения, изменение образа питания), поиск новых таргетных препаратов. Хирургический метод является единственным радикальным методом и наиболее эффективен в лечении доклинических стадий РПЖ.

| Таблица 1. Частота встречаемости симптомов рака поджелудочной железы в зависимости от локализации опухоли [52] |    |                                   |     |
|--|----|-----------------------------------|-----|
| Головка поджелудочной железы   |    | Тело и хвост поджелудочной железы |     |
| Симптомы   | %  | Симптомы                          | %   |
| Потеря веса  | 92 | Потеря веса                       | 100 |
| Желтуха  | 82 | Боль                              | 87  |
| Боль   | 72 | Тошнота                           | 43  |
| Анорексия  | 64 | Слабость                          | 42  |
| Потемнение мочи  | 63 | Рвота                             | 37  |
| Светлый кал  | 62 | Анорексия                         | 33  |
| Тошнота  | 45 | Запоры                            | 27  |
| Рвота  | 37 | Непереносимость пищи              | 7   |
| Слабость   | 35 | Желтуха                           | 7   |

| Таблица 2. Группировка по стадиям |         |         |    |
|-----------------------------------|---------|---------|----|
| Стадия                            | T       | N       | M  |
| 0                                 | Tis     | N0      | M0 |
| IA                                | T1      | N0      | M0 |
| IB                                | T2      | N0      | M0 |
| IIA                               | T3      | N0      | M0 |
| IIB                               | T1,2,3  | N1      | M0 |
| III                               | T4      | Любая N | M0 |
| IV                                | Любая T | Любая N | M1 |



#### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН. Том 17, N3 (прил.1), 2006, стр.61
2. Мальярчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф.. Билиопанкреатодуоденальный рак: Монография. - М.: Издательство РУДН, 2006. - 444 с.
3. Qiu D., Kurosawa M., Lin Y. et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. J.Epidemiology 2005. Jun;15.Suppl.2:S157-67
4. Gullo L, Pezzlini R, Morselli-Labate AM. Diabetes and risk of pancreatic cancer. N Eng Med 1994; 331-81

5. Chow W-H, Gredley G, Nyren O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:930
6. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:165
7. Albert B, Lowenfels, Patric Maisonneve. Risk factors for Pancreatic Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 95:649-656, 2005
8. Dong M, Nio Y, Tamura K, Song MM, Guo KJ, Guo RX et al. 2000. Ki-ras point mutation and p53 expression in human pancreatic cancer: a comparative study among Chinese, Japanese, and Western patients. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 9(3):279-284.
9. Qiu D., Kurosawa M., Lin Y. et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study. *J.Epidemiology* 2005. Jun;15.Suppl.2:S157-67
10. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. 1994. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors. *BMJ* 309(6959): 911-918
11. Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 2002; 13:249-54
12. Potter JD. 2002. Pancreas cancer - We know about smoking, but do we know anything else? *Am.J.Epidemiol.* 155(9): 793-795.
13. Rautalahti MT, Virtamo JR, Taylor PR, Heinonen OP, Albanes D, Haukka JK, et al. 1999. The effect of supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene on the incidence and mortality of carcinoma of the pancreas in a randomized, controlled trial. *Cancer* 86(1):37-42
14. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci EL et al. 2004. A prospective study of folate intake and the risk of pancreatic cancer in men and women. *Am.J.Epidemiol.* 160(3):248-258
15. Mack TM, Yu MC, Hanish R. et al. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J.Nat. Cancer Inst.* 1986; 76:49
16. Norel SE, Ahlbom A, Erwald R. et al. Diet and pancreas cancer: a case-control study. *Am.J.Epidemiol.* 1986; 124:894
17. Zatonski WA, Przewozniak K, Howe GR et al. Nutritional factors and pancreas cancer: a case-control study from Southwest Poland. *Int. J.Cancer* 1991; 48:390
18. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET et al. Lifestyle risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am.J.Epidemiol.* 1988; 128:324
19. Gelb MH, Tamanoi F, Yokoyama K et al. The inhibition of protein prenyltransferases by oxygenated metabolites of limonine and perillyl alcohol. *Cancer Lett* 1995; 91:169
20. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D. et al. Coffee and cancer of the pancreas. *N Eng. J. Med* 1981; 304:630; Lin RS, Kessler IL. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. *JAMA* 1981; 245:147
21. Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A. et al. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int. J.Cancer.* 1994; 58:46
22. Friedman GD, van den Eeden SK. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int.J.Epidemiol.* 1993;22:30
23. Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G. et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4: 477
24. Feinstein AR, Horwitz RI, Stitzer WO, et al. Coffee and pancreatic cancer. The problems of etiologic science and epidemiologic research. *JAMA* 1981; 246:957
25. Mancuso TF, El-Attar AA. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamin and benzidine. *J.Occup.Med.* 1967; 9:277
26. Lin RS, Kessler IL. A multifactorial model for pancreatic cancer in man. *JAMA* 1981; 245:147
27. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A et al. 2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Occup. Environ Med* 57(5): 316-324
28. Garabrandt DH, Held J, Langhols B. et al. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J.Natl Cancer Inst.* 1992; 84:764
29. Partanen T, Kauppinen T, Degerth R et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am.J Ind. Med* 1994; 25:851
30. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B. et al. 2003. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 95(3): 214-221

31. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. 2002. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 94(15): 1168-1171; Jacobs EJ, Connell CJ, Rodriguez C. et al. 2004. Aspirin use and pancreatic cancer mortality in a large United States cohort. *J. Natl. Cancer Inst.* 96 (7):524-528
32. N.Bardeesy and R.A.DePinho. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat.Rev.Cancer* 2(12), 2002, 897-909
33. Castells A.Puig, Mora J et al.: K-ras mutations in DNA extracted from plasma of patients with pancreatic carcinoma: diagnostic utility and prognostic significance. *J Clin. Oncol.* 1999;17:578-84
34. Tomaszewska R, Okon K, Nowak K et al. : Her-2neu expression as a progression marker in pancreatic neoplasia: *Pol J. Pathol.* 1998;49:83-92
35. Bruckner HW, Hrechorovich VR, Sawhney HS: Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25:3637-39
36. Gerdes G, Ramaswamy A, Kersting M et al.: p16 INK4a alterations in chronic pancreatitis-indicator for high risk lesions for pancreatic cancer. *Surgery*, 2001;129:490-97
37. Ohtsubo K, Watanabe H, Yamaguchi Y et al. Abnormalities of tumor suppressor gene p16 in pancreatic carcinoma: immunohistochemical and genetic findings compared with clinicopathological parameters. *J.Gastroenterol.*, 2003;38;663-71
38. Hu Y-X, Watanabe H, Ohtsubo K et al.: Frequent loss of p16 expression and its correlation with clinicopathological parameters in pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1997;3:1473-77
39. Itoi T, Takei K, Sofuni A et al.: Immunohistochemical analysis of p53 and MIB-1 in tissue specimens obtained from endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy for the diagnosis of solid pancreatic masses. *Oncol. Rep*, 2005; 13:229-34
40. Dong M, Ma G, Tu W et al: Clinicopathological significance of p53 and mdm2 protein expression in human pancreatic cancer. *World J.Gastroenterol.* 2005; 11:2162-65
41. Ghanch P, Greenhalf W, Humphreys M et al.: Adenovirus-mediated transfer of p53 and p16 (INK4a) results in pancreatic cancer regression in vitro and in vivo. *Gene Ther*, 2001; 8(3): 199-208
42. Wilenz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Argani P: Loss of expression in Dpc4 in pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN): evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res*, 2000, 60:2002-6
43. Le Dai J, Turnacioglu K, Schutte M et al: Dpc4 transcriptional activation and dysfunction in cancer cells. *Cancer Res*, 1998;58:4592-97
44. Tascilar V, Skinner HG, Rosty C et al.: The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7:4115-21
45. Hiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al: Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J.Clin Oncol*, 2004;22;2610-16
46. Durkin AJ, Bloomston RM, Rosemurgy AS et al.: Defining the role of the epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer growth in vivo. *Am J Surg.* 2003; 186:431-36
47. Safran H, Iannitti D, Ramanathan R et al.: Herceptin and gemcitabin for metastatic pancreas cancer that overexpress HER-2/neu. *Cancer Invest*, 2004; 22:706-12
48. Bruckner HW, Hrechorovich VR, Sawhney HS: Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 2005; 25:3637-39
49. Milella M, Gelibrer A, Di Cosimo S et al.: Pilot study of celecoxib and infusional 5-fluorouracil as second-line treatment for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 2004; 101:133-38
50. El-Rayes BF, Zalupski MM, Shield AF et al: A phase II study of celecoxib, gemcitabin, and cisplatin in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drug.* 2005;23:583-90
51. Robert Freelove, Anne D.Walling. Pancreatic Cancer: Diagnostic and Management. *American Family Physician.* Feb.1, 2006, Vol.73, N3, p. 485-492
52. Okusaka T, Yamada T, Maekawa M. Serum Tumor Markers for Pancreatic Cancer: The Dawn of New Era? *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(4):332-336
53. Egawa S, Takeda K, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Matsuno S. Clinicopathological aspects of small pancreatic cancer. *Pancreas* 2004; 28:235-40
54. В.А.Кубышкин, В.А.Вишневский. Рак поджелудочной железы. - М.: ИД Медпрактика - М, 2003, 386с.
55. Michael B.Farnell, Randal K.Pearson, Michael G.Sarr et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extend lymadenectomy in respectable pancreatic head

adenocarcinoma. Surgery, Vol.138, Number 4, 2005, p.618-630

56. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer [published correction appears in N Eng J Med 2004;351:726]. N Eng J Med 2004;350:1200-10

57. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.В. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны. Практическая онкология. Т.5, N2, 2004, стр.94-107