

А.М. Сидоренко, А.И. Шевченко, И.С. Кугаенко

Эпидемиология рака поджелудочной железы в XX и начале XXI века

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, заболеваемость, смертность, факторы риска.

Проведен обзор данных специализированной литературы по проблеме заболеваемости, смертности и результатов лечения рака поджелудочной железы. Рассмотрены также вопросы этиологии и прогноза этой болезни.

Епідеміологія раку підшлункової залози в XX і початку XXI століття

А.М. Сидоренко, А.І. Шевченко, І.С. Кугаєнко

Здійснено огляд даних спеціалізованої літератури з проблеми захворюваності, смертності і результатів лікування раку підшлункової залози. Розглянуті також питання етіології і прогнозу цієї хвороби.

Ключові слова: рак підшлункової залози, захворюваність, смертність, фактори ризику.**Патологія.** – 2013. – №1 (27). – С. 10–13**Epidemiology of pancreatic cancer in XX and at the beginning of XXI century**

А.М. Сидоренко, А.І. Шевченко, І.С. Кугаєнко

Published data on the problem of morbidity, mortality, and the results of treatment of pancreatic cancer were reviewed. We also considered the etiology and prognosis of this disease.

Key words: pancreatic cancer, incidence, death rate, risk factors.**Pathologia.** 2013; №1 (27): 10–13

Ежегодно в мире от рака поджелудочной железы (РПЖ) умирает 227 000 человек. С 2007 года РПЖ является восьмой наиболее распространенной причиной смерти от злокачественных новообразований (ЗН) среди женщин и мужчин, при этом в структуре заболеваемости ЗН РПЖ занимает 13-е место. РПЖ отличается крайне плохим прогнозом: соотношение смертности (См) и заболеваемости (Зб) составляет 98%. РПЖ является причиной 22% смертей от ЗН желудочно-кишечного тракта [11].

Цель работы

Обзор данных специализированной литературы по проблеме заболеваемости, смертности и результатов лечения рака поджелудочной железы. Рассмотрены также вопросы этиологии и прогноза этой болезни.

В XX веке в мире Зб РПЖ постепенно увеличивалась. Так, в США за 50 лет (1920–1970 гг.) Зб и См выросли более чем в 3 раза и достигли уровня 9,0 на 100 тыс. населения. В 1980-х годах в отдельных районах Европы частота РПЖ также была высокой: на севере континента, в Швейцарии и Франции, составляя среди мужчин 9,0 на 100 тыс., среди женщин – 4,2 на 100 тыс. (мировой стандарт). РПЖ отмечался относительно часто в экономически развитых странах, занимая в структуре Зб ЗН 3% среди мужчин и 2% среди женщин [1].

В СССР в официальных отчетных статистических документах РПЖ не регистрировали как отдельную нозологическую форму. Разрозненные эпидемиологические данные являлись результатами работ некоторых авторов. По отдельным республикам удельный вес РПЖ в структуре Зб различался: в БССР – 2,7% у мужчин и 2,3% у

женщин, в ЛитССР – 3,9 и 2,8 соответственно. Самую низкую Зб РПЖ в странах СЭВ отмечали в Монгольской Народной Республике: 0,28 на 100 тыс. среди мужчин и 0,14 на 100 тыс. среди женщин [1].

В различных этнических группах наиболее высокую Зб РПЖ фиксировали у коренных жителей Гавайских островов, среди афроамериканцев в Сан-Франциско (США), у маори в Нов. Зеландии и африканцев в Булавайо. В США у американцев афроамериканского происхождения Зб РПЖ выше, чем в других этнических группах.

РПЖ чаще болеют люди пожилого и старческого возраста: показатели Зб РПЖ резко растут после 55 лет, достигая наивысших показателей в 70–74 года. Возраст заболевших моложе 40 лет считается редким, моложе 30 – казуистическим. Около 10% заболевших РПЖ имеют возраст менее 50 лет. Частота РПЖ у городского населения выше по сравнению с сельскими жителями [1].

В XXI веке РПЖ является одной из основных причин смертности от злокачественных опухолей в США и европейских странах, включая Украину. Зб РПЖ во многих странах остается высокой и имеет тенденцию к повышению. В развитых странах РПЖ занимает 6-е место в структуре заболеваемости и 4-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (40 тыс. умерших в год в Европе и 30 тыс. в США). В США в 2007 году РПЖ занял 4-е место в структуре смертности мужчин и женщин от ЗН, составляя 6% и уступая только раку легких, предстательной и молочной желез, колоректальному раку [3,4,12,20].

Заболеваемость РПЖ в мире неравномерна: 2,2 случаев на 100 тыс. населения в Индии, Кувейте, Сингапуре; 4 заболевших на 100 тыс. населения в странах южной Европы, в Японии; 11 вновь выявленных случаев РПЖ

на 100 тыс. населения в США; 12,5 заболевших на 100 тыс. населения в Швеции. В Украине этот показатель равен 5,9 на 100 тыс. населения (мировой стандарт) [2,29,30].

В настоящее время большинство случаев РПЖ и смертей от него (61%) происходят в развитых странах, где заболеваемость и смертность находятся между 7 и 9 случаев на 100 тыс. у мужчин и 4,5 и 6 на 100 тыс. женщин, с более низкими показателями в развивающихся странах. Вероятно, это отражает диагностические возможности, а не влияние этиологических факторов. Среди развивающихся стран самые высокие показатели отмечают в странах Центральной и Южной Америки [11].

В XXI веке в Украине ежегодно от РПЖ умирают около 4 тыс. человек, то есть практически столько же, сколько ежегодно регистрируется новых случаев РПЖ. Так, в 2011 году в Украине РПЖ заболели 4885 человек, 4137 умерли. Смертность среди мужчин составляет 6,2 на 100 тыс. мужского населения, среди женщин – 4,3 на 100 тыс. женского населения (мировой стандарт). В структуре смертности населения Украины от ЗН относительная частота РПЖ у мужчин составляет 4,7% (6-е место), у женщин – 4,5% (9-е место) [2].

Уровни Зб РПЖ в регионах Украины различаются (рис. 1).

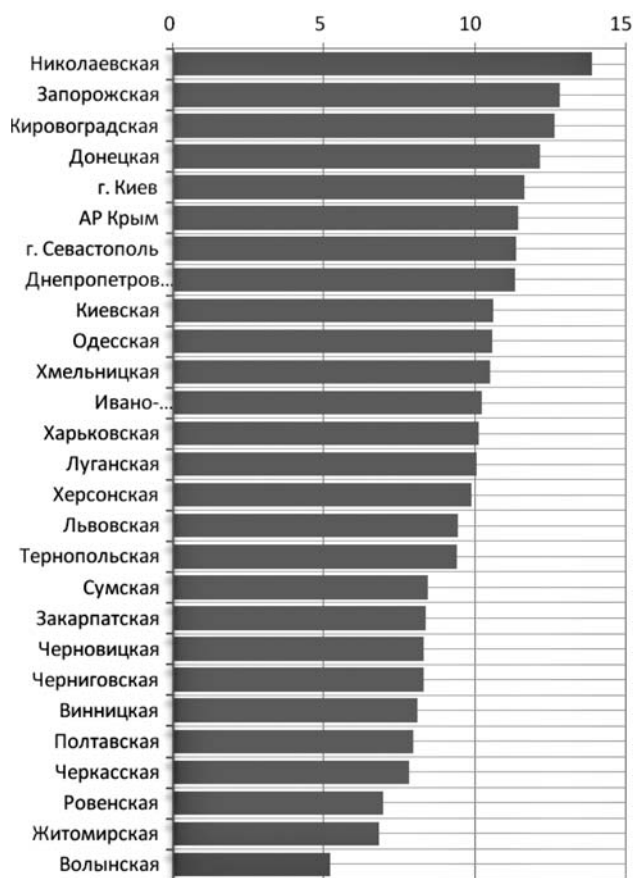


Рис. 1. Заболеваемость раком поджелудочной железы по регионам Украины в 2010 году (грубый интенсивный показатель).

По данным Запорожского канцер-регистра проанализирована динамика заболеваемости раком поджелудочной железы в Запорожской области за период с 1992 по 2011 год (рис. 2).

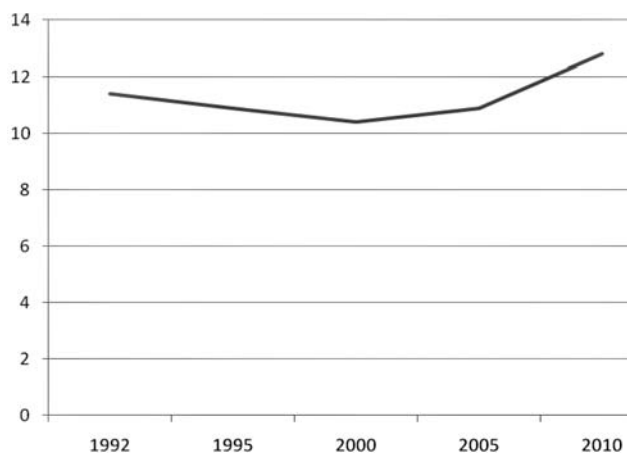


Рис. 2. Заболеваемость раком поджелудочной железы в Запорожской области за период с 1992 по 2010 год (грубый интенсивный показатель).

Так, в Запорожской области в 1992 году зарегистрировано 240 новых случаев РПЖ, в 2011 году – 204, что соответствует грубым показателям Зб РПЖ 11,4 и 11,3 случаев на 100 тыс. населения.

95–98% больных РПЖ умирают в течение 12 месяцев с момента установления диагноза. Пятилетняя выживаемость больных составляет лишь 0,4–20%. Неблагоприятный прогноз является следствием несвоевременной диагностики из-за малочисленности и неспецифичности симптомов на ранних стадиях РПЖ, а также анатомо-физиологических особенностей органа. Количество операбельных больных не превышает 30%, а медиана выживаемости составляет лишь 18 мес. Показатель 5-летней выживаемости после экстирпации поджелудочной железы едва достигает 30%. У пациентов с местнораспространенными формами РПЖ без отдаленных метастазов медиана выживаемости составляет от 6 до 10 месяцев, при наличии отдаленных метастазов не превышает 3–6 месяцев [3,24,27,28,31].

Столь неутешительные результаты лечения объясняются ранним метастазированием РПЖ в регионарные лимфатические узлы, костный мозг и печень. Demeure и соавторы исследовали регионарные лимфатические узлы с помощью метода полимеразной цепной реакции. Авторы обнаружили опухолевые клетки (по крайней мере в одном из лимфатических узлов) у 73% больных РПЖ в стадии T1-2N0M0 [6]. На основании многих исследований сделан вывод, что микрометастазы в регионарных лимфатических узлах являются основной причиной неблагоприятного прогноза у больных РПЖ в стадии T1 [19,27].

Исследуя костный мозг больных РПЖ, Juhl и соавторы обнаружили раковые клетки у 58–61% больных: у 20% больных РПЖ в I–II стадии, 65% – в III–IV стадии и у 45% больных после радикальной операции [18]. В

группе неонкологических больных результаты были отрицательны. У 35,7% больных, которым проведено полное хирургическое удаление опухоли, но у которых обнаружены цитокератин-положительные клетки в костном мозге, с течением времени обнаружены отдаленные метастазы.

До настоящего времени причины возникновения РПЖ неизвестны. Остается недоказанным прямое влияние потребления алкоголя на риск заболеть РПЖ. Наиболее доказательны материалы по значению курения. Английские ученые, проводя исследования на протяжении 40 лет, установили, что у некурящих, бывших курильщиков и курильщиков заболеваемость РПЖ составляет 16, 23, 35 заболевших на 100 тыс. соответственно. По данным японских авторов, 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), [7,17,21].

В мире проводились многочисленные исследования взаимосвязи диеты и риска развития РПЖ. Предположительно, чем больше общая калорийность пищи, тем выше риск развития РПЖ. Так, анализ более 10 тыс. случаев рака ПЖ показал, что при ожирении с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² относительный риск развития РПЖ увеличивался в 1,2–3,0 раза по сравнению с лицами с ИМТ ≤ 25 кг/м². Установлено, что страдающие ожирением молодые люди в возрасте от 14 до 19 лет на 60% чаще болеют раком ПЖ, чем их более худые сверстники. Тучные люди в возрасте от 20 до 40 лет болеют в 2–3 раза чаще худых, но у людей, которые стали толстеть на пятом десятке жизни, риск приобрести рак ПЖ резко снижается. У тех, кто располнел после пятидесяти, риск РПЖ практически не отличается от показателя людей того же возраста с нормальным весом [14,22].

Учитывая приведенные данные, недавно было высказано предположение, что существует неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, которая может приводить к неалкогольному стеатозу, прогрессирующему в хронический панкреатит и, в конечном счете, в панкреатический рак [23,26].

Сенсационными и пугающими были материалы эпидемиологического исследования, осуществленного в Бостоне, и последующего за этим международного исследования в 22 странах, показывающие связь между ежедневным потреблением кофе и повышенным риском возникновения РПЖ. Однако последующие исследования не подтвердили эту точку зрения [9].

Замечено, что проявление сахарного диабета может быть как ранним симптомом развития РПЖ, так и predisposing фактором. 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. Отсутствие единого мнения, по-видимому, может означать, что роль сахарного диабета

не является основной в развитии РПЖ и может рассматриваться как ассоциативный фактор у небольшой части заболевших [5,8,13].

Доля наследственных факторов в развитии РПЖ составляет около 5–10% всех случаев. Обнаружено, что ген BRCA2, 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 [15].

Считается, что риск профессиональных факторов на развитие РПЖ не превышает 5% (то есть менее, чем риск, связанный с курением). Среди факторов, негативно влияющих на развитие заболевания, выделяют пестициды, формальдегиды, хлорированные углеводороды, бензидин, продукты бензина. В исследовании, изучавшем смертность среди 5000 рабочих, связанных с производством ДДТ и производных, длительный контакт с указанными веществами считался причиной развития РПЖ. Рабочие, связанные с текстильной промышленностью, цементом, а также садоводы и шахтеры имели повышенный риск РПЖ, однако точный механизм канцерогенеза в этих случаях не совсем ясен [10,25].

Выводы

Рак поджелудочной железы на сегодня – заболевание с крайне низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом. Хирургический метод – единственный радикальный метод, наиболее эффективен в лечении доклинических стадий РПЖ. Опыт последних лет показал, что компьютерная томография органов брюшной полости и сывороточный маркер СА 19-9 в настоящее время являются надежными методами скрининга для определения РПЖ.

В дальнейшем наши основные задачи заключаются в поиске новых маркеров скрининга (или, по крайней мере, в широком применении уже существующих), путей удешевления и увеличения доступности имеющихся методов обследования, поиске новых целевых препаратов, и, главное, в пропаганде здорового образа жизни (отказ от курения, изменение образа питания).

Список литературы

1. *Смулевич В.Б.* Заболеваемость и смертность от злокачественных заболеваний / Смулевич В.Б., Соленова Л.Г., Белякова С.В. – М.: ВИНТИ, 1985. – 168 с.
2. *Федоренко З.П.* Бюлетень національного канцер-реєстру України / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох С.Л. // Рак в Україні. – 2011. – №13. – С. 34–35.
3. *Щепотин И.Б.* Рак поджелудочной железы: критерии резектабельности / Щепотин И.Б., Лукашенко А.В., Колесник Е.А. [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – №4. – С.18–25.
4. *Black R.J.* Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 / Black R.J. // Eur J Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 1075–1077.
5. *Chow W-H.* Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden / Chow W-H., Gredley G, Nyren O, [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 930.
6. *Demeure M.J.* Adenocarcinoma of the pancreas. Detection of occult metastases in regional lymph nodes by a polymerase chain reaction-based assay / Demeure M.J., Doffek K.M., Komorowski R.A., Wilson S.D. // Cancer. – 1998. – Vol. 83. – P. 1328–1334.

7. *Doll R.* Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observation on male British doctors / Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R // *BMJ*. – 1994. – Vol. 309 (6959). – P. 911–918.
8. *Everhart J.* Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis / Everhart J, Wright D. // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273 (20). – P. 1605–1609.
9. *Friedman G.D.* Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study / Friedman G.D., van den Eeden S.K. // *Int.J.Epidemiol.* – 1993.–Vol. 22 (1).– P. 30–37.
10. *Garabrandt D.H.* DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer / Garabrandt DH, Held J, Langhols B [et al.] // *J.Natl Cancer Inst.* – 1992.– Vol. 84 (10). – P. 764–771.
11. *D. Max Parkin.* Global Cancer Statistics, 2002 / D. Max Parkin, Freddie Bray J. Ferlay and Paola Pisani // *CA Cancer J Clin.* – 2005. – Vol.55. – P. 74–108.
12. *Jemai A.* Global Cancer Facts and Figures 2008 / Jemai A, Siegel R, Ward E [and oll.]// *CA Cancer J Clin.* – 2008. – Vol. 58. – P. 76.
13. *Gullo L.* Diabetes and risk of pancreatic cancer / Gullo L, Pezzlini R, Morselli-Labate AM // *N Eng Med.* – 1994. – Vol. 68.– P. 331–338.
14. *Gumbs A.A.* Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis / Gumbs A.A., Bessler M., Milone L [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2008. – Vol. 4. –P.186–193.
15. *Hahn S.A.* BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma / Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I., Sina-Frey M, Rieder H., Korte B. [et al.]// *J. Natl. Cancer Inst.*– 2003.– Vol. 95(3). – P. 214–221.
16. *Hunstad D.A.* Management of pancreatic carcinoma / Hunstad D.A., Norton J.A. // *SurgOncol.* – 1995. – Vol. 4. – P. 61–74.
17. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans [Tobacco Smoke and Involuntary Smoking]: monograph.* – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2004. – Vol. 83.
18. *Juhl H.* Immunocytological detection of micrometastatic cells: comparative evaluation of findings in the peritoneal cavity and the bone marrow of gastric, colorectal and pancreatic cancer patients / Juhl H., Stritzel M., Wroblewski A. [et al.] // *Int J Cancer.* – 1994. – Vol. 57. – P. 330–335.
19. *Kayahara M.* Analysis of paraaortic lymph node involvement in pancreatic carcinoma / Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85. – P. 583–590.
20. *Landis S.H.* Cancer statistics / Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. // *Cancer J Clin.* – 1999. – Vol. 49. – P. 8–31.
21. *Lin Y.* A prospective cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan / Lin Y., Tamakoshi A., Kawamura T., Inaba Y., Kikuchi S., Motohashi Y. [et al] // *Cancer Causes Control.* – 2002. – Vol. 13. – P. 249–254.
22. *Lowenfels A.B.* Risk factors for pancreatic cancer / Lowenfels A.B., Maisonneuve P.J. // *Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 95. – P. 649–656.
23. *Mathur A.* Nonalcoholic fatty pancreas disease / Mathur A., Marine M., Lu D [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2007. – Vol.9. – P. 312–318.
24. *Nagakawa T.* Results of extensive surgery in pancreatic carcinoma / Nagakawa T., Nagamori M., Futagami F. [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – 640–645.
25. *Ojajarvi I.A.* Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis / Ojajarvi I.A., Partanen T.J., Ahlbom A. [et al] // *Occup. Environ Med.* – 2000. – Vol. 57(5). – P. 316–324.
26. *Pitt H.A.* Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / Pitt H. A. // *HPB (Oxford).* – 2007. – Vol. 9. – P. 92–97.
27. *Sperti C.* Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas / Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, Pedrazzoli S // *World J Surg.* – 1997. Vol. 21. – P. 195–200.
28. *Trede M.* The extensive, palliative cancer operation / Trede M., Schwab M. // *Langenbecks Arch Chir.* – 1996. – P. 86–90.
29. *Veseridis V.P.* Pancreatic cancer / Veseridis V.P., Wanebo H.J // *R.I. Med.J.* – 1994. – Vol. 77. – P. 115–118.
30. *Warshaw A.L.* Pancreatic carcinoma / Warshaw A.L., Fernandez-Dell Castillo C // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – P. 326–327.
31. *Wenger F.A.* Prognosis factors in carcinoma of the pancreas / Wenger FA, Peter F, Zieren J [et al.] // *Dig Surgery.* – 2000. – Vol. 17. – P. 29–35.

Сведения об авторах:

Шевченко А.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. онкологии ЗГМУ.
 Сидоренко А.М., к. мед. н., доцент каф. онкологии ЗГМУ.
 Кугаенко И.С., врач-интерн, онколог.

Надійшла в редакцію 25.12.2012 р.