

г. Краснодар,
Краевой онкологический
диспансер

РАК ПИЩЕВОДА: ОТ СТАТИСТИКИ К ДИАГНОСТИКЕ

А.В. Янкин

*Использование
современного арсенала
диагностических средств
дает возможность
с высокой
точностью оценить
распространенность
опухоли и запланировать
соответствующий
комплекс лечебных
мероприятий.*

Заболеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно растет. Ежегодно в мире регистрируется 8 млн. новых случаев злокачественных опухолей и более 5,2 млн. смертей от них. Рак пищевода (РП) входит в пятерку наиболее частых причин смерти среди онкологических больных и у 900 тыс. умерших он является основной причиной [27]. В Западной Европе и США отмечается ежегодный 5% прирост заболеваемости, причем в основном за счет изменения гистологического типа опухоли и ее локализации [15]. Это требует переоценки проблемы для постановки новых задач, констатации современных подходов в диагностике, лечении и лучшем использовании их на практике.

Рак пищевода в структуре всех злокачественных заболеваний составляет 3% и занимает 6-е место, среди опухолей желудочно-кишечного тракта – 3-е место (после рака желудка и прямой кишки). Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 5–10:1. Лица старше 70 лет составляют около 40%. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет. Ни для одной опухоли не характерна такая географическая зависимость, как для рака пищевода. Между отдельными странами различия в заболеваемости достигают 15–20-кратных размеров. Самые высокие показатели до 100 на 100 тыс. населения зарегистрированы в Китае, Иране, государствах Центральной и Средней Азии. Относительно редко РП отмечается в Армении, Мали, Израиле, Вьетнаме – 1,7–2,2 на 100 тыс. населения. В регионах с высоким уровнем заболеваемости удельный вес плоскоклеточного рака составляет 90%. Ежегодно в США диагностируется до 13 тыс. новых случаев РП, что составляет 5 на 100 тыс. населения, при этом большинство опухолей представлено аденокарциномой. Среднее положение занимает заболеваемость в России, составляя 6,8 на 100 тыс. (7,0 и 1,1 у мужчин и женщин соответственно). В России, как и

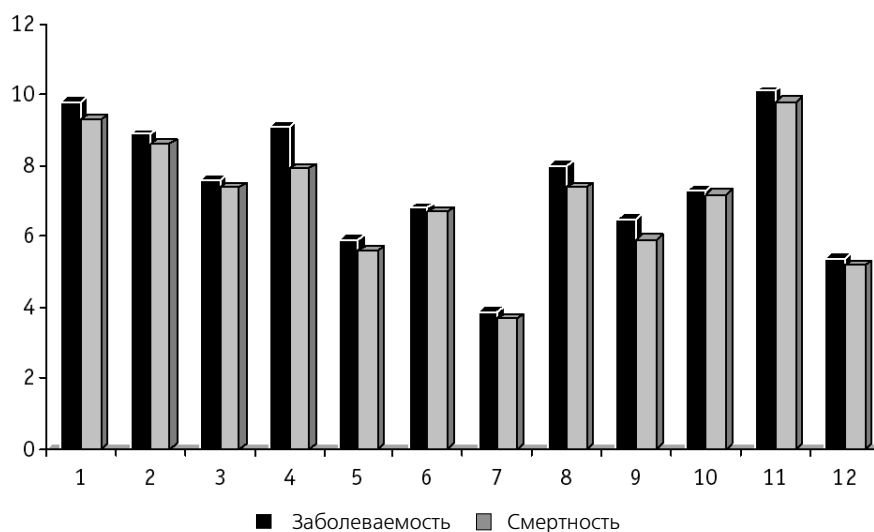


Рис. 1. Показатели заболеваемости и смертности по регионам России.

Регионы: 1 – Северный; 2 – Северо-Западный; 3 – Центральный; 4 – Волго-Вятский; 5 – Центрально-Черноземный; 6 – Поволжский; 7 – Северо-Кавказский; 8 – Уральский; 9 – Западно-Сибирский; 10 – Восточно-Сибирский; 11 – Дальневосточный; 12 – Калининградская обл.

во всем мире, имеются значительные региональные различия в заболеваемости раком пищевода. Самые высокие показатели отмечены в Якутии, Туве; самые низкие – на Северном Кавказе. В структуре смертности мужского населения России РП в 2000 г. составил 3,4%, женского – 1,3%. Стандартизованные показатели смертности практически не отличаются от показателей заболеваемости, что является индикатором неблагоприятного прогноза течения заболевания (при заболеваемости 6,8 смертность составляет 6,7 на 100 тыс. населения) [1, 2] (рис. 1).

Многие факторы влияют на заболеваемость РП. Относительно высокий ее уровень в районах побережья Ледовитого океана свидетельствует о роли окружающей среды (в грунте этого региона содержатся почти все микроэлементы). Также играют роль особенности питания в этих районах: употребление чрезмерно горячей и холодной пищи, употребление сырой рыбы, крепких алкогольных напитков и курение. Ведущими факторами риска в Европе и Северной Америке являются курение и чрезмерное употребление алкоголя. Однако в популяции с очень высокой заболеваемостью, проживающей в Азии, этиология рака пищевода не известна. В ряде исследований, проведенных в Китае, Иране, Средней Азии, выявлено, что высокий риск развития рака пищевода связан с недостаточным потреблением пищи, богатой витаминами. Кроме того, возможными факторами риска в этих регионах являются: потребление чрезмерно горячего чая, опия, маринованных и соленых овощей, пищи, в которой ввиду неправильного хранения часто образуются грибы, в том числе и канцерогенные, а также канцерогенные нитрозамины [7, 15, 23, 24, 35].

К предопухолевым заболеваниям относятся: синдром Пламмера–Винсона; ожоговые стриктуры пищевода; ахалазия пищевода; пищевод Барретта; дивертикул пищевода; осложнения гастроэзофагеального рефлюкса; папилломавирусная инфекция; тилоз, или кератодермия.

Тилоз, или локальная пальмарно-плантарная кератодермия – редкое наследственное заболевание, передающееся из поколения в поколение аутосомно-доминантным путем. У этих больных отмечается аномальный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода. Риск развития РП на фоне эзофагита у этих больных в 5–10 раз выше, чем в обычной популяции. При этом в аномальном эпителии у больных РП, развившемся на нормальной слизистой оболочке, был найден ген 17q25.

Синдром Пламмера–Винсона характеризуется хроническим эзофагитом на фоне недостаточности железа, фиброзом стенки пищевода, дисфагией. Примерно у 10% этих больных развивается РП. Патогенез рака при этом заболевании неясен. Предполагают, что в основе его развития лежит эзофагит, развивающийся на фоне хронического дефицита железа и травматизации слизистой оболочки ригидного, фиброзированного участка пищевода.

При ожоговых стриктурах риск развития РП возрастает в несколько раз через 20–30 лет. Механизм его развития также связан с хронической травмой слизистой оболочки в области стриктуры.

Ахалазия – идиопатическое расстройство моторики пищевода, характеризующееся увеличением давления в нижней трети на фоне неполного расслабления кардиального жома и мышц нижней трети пищевода. У этих пациентов риск развития РП увеличивается в 16–20 раз. Средний срок развития РП с момента появления симптомов ахалазии равен 15–17 лет. Злокачественная трансформация слизистой оболочки развивается в дилатированном участке на фоне хронического раздражения неэвакуируемой пищей.

Папилломавирусная инфекция, по мнению ряда авторов, является основной причиной развития РП в странах Азии и Южной Африки. Этот вирус известен как причина развития рака шейки матки и орофарингеального рака. Его развитие коррелирует с двумя протоонкогенами E6 и E7, которые воздействуют на гены Rb и p53. De Villers определил ДНК вируса папилломы человека у 17% больных РП в Китае. Но этот вирус не определяется в странах с низкой заболеваемостью РП, где превалирует аденокарцинома.

В настоящее время особое значение приобретает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и, как следствие ее, пищевод Барретта (ПБ). 40–50 лет тому назад только 2–3% случаев РП были представлены аденокарциномой [9]. В экономически развитых странах отмечается значительный рост аденокарциномы, которая в настоящее время достигла 60% от числа всех больных со злокачественными опухолями пищевода [24]. В США и Европе этот рост начался с 70-х годов, и за 30 лет заболеваемость увеличилась на 350% [6, 8, 13]. Причина последнего неизвестна, однако большинство случаев аденокарциномы развивается на фоне пищевода Барретта. Эпидемиологические исследования показали, что, кроме курения и потребления алкоголя, ожирение является независимым фактором риска развития аденокарциномы (АП). Курение играет роль в развитии АП почти в 40% случаев, ожирение – в 33% случаев. Патогенез развития РП у больных с избыточной массой тела заключается в том, что повышенная масса тела и малоподвижный образ жизни ведут к увеличению внутрибрюшного давления, что, соответственно, на фоне переедания вызывает рефлюксную болезнь, являющуюся непосредственной причиной развития пищевода Барретта и аденокарциномы [7, 10, 35].

Связь между ПБ и аденокарциномой впервые описал А. Naet [26]. Необходимо отметить, что появление в результате метаплазии интестинального цилиндрического эпителия повышает риск развития АП в 30–125 раз [19, 32, 36]. У мужчин ПБ обнаруживается чаще, чем у женщин – соотношение 2–4:1. Эту болезнь можно считать приобретенной, в раннем детском возрасте она не встречается. В среднем ПБ развивается в 40 лет, а распознается в 60. Приблизительная его частота в странах Запада составляет 1 на 250 в общей популяции, 1 на 100 лиц старше 60 лет, 1 на 20 больных ГЭРБ [12, 31].

Ежегодно аденокарцинома возникает у 0,8% пациентов, которые имели длинные сегменты эпителия Барретта. В случаях с низкой степенью дисплазии АП развивается у 0,5% больных в год, а с дисплазией высокой степени – у 6%

больных [8, 16, 18]. Именно эти факты обосновывают необходимость раннего выявления пациентов с ПБ.

Основой активного выявления является динамическое эндоскопическое наблюдение с повторными биопсиями из участков измененной слизистой оболочки. Одним из современных методов ранней диагностики рака является эзофагоскопия с витальной окраской слизистой оболочки пищевода. С этой целью используются абсорбционные красители, к которым относятся: растворы Люголя и метиленового синего. Раствор Люголя окрашивает в коричневый цвет нормальный, гликогенсодержащий плоский эпителий, за счет связывания йода. Патологически измененные участки слизистой оболочки пищевода (метаплазированный цилиндрический эпителий при ПБ, эрозии и рубцы при рефлюкс-эзофагите, рак) остаются не окрашенными. Раствор метиленового синего активно абсорбируется клетками при их интестинальной метаплазии, что проявляется наличием окрашенных в голубой цвет участков на фоне бледно-розовой неизменной слизистой оболочки пищевода.

Тщательная оценка изменений слизистой оболочки пищевода с использованием хромоэзофагоскопии дает возможность выявлять значительно большее количество больных с ранним раком. По данным S. Yoshida [40], использование данной методики дало возможность, за счет увеличения доли больных с ранним раком, увеличить 5-летнюю выживаемость до 44%.

Проведение массового скрининга остается не решенной проблемой. На сегодняшний день целесообразным является выделение групп риска и проведение диспансерного наблюдения. Эндоскопическое исследование с биопсией рекомендуется всем больным с анамнезом ГЭРБ более 3 лет. При выявлении ПБ проводится тщательный поиск диспластических изменений. Если дисплазия не выявлена, эндоскопическое исследование проводится раз в год. При выявлении дисплазии низкой степени назначается консервативная терапия с повторными биопсиями. Выявление дисплазии высокой степени является показанием к оперативному лечению.

Таким образом, эндоскопическое исследование для выявления метаплазии Барретта и раннего рака пищевода показано: пациентам старше 40 лет с симптомами ГЭРБ более 3 лет; пациентам с эзофагитом, пациентам со стриктурой пищевода, пациентам после операций на пищеводе и желудке.

Переходя к вопросу о диагностике рака пищевода, необходимо прежде всего сказать, что она состоит из 2 этапов: первичной диагностики, т.е. выявлении опухоли, и уточняющей диагностики – установлении характера и распространенности опухолевого процесса. Сообразно этому все исследования проводятся в определенной последовательности.

При первичной диагностике изучают анамнез заболевания, проводят рентгенологическое и эндоскопическое исследования с гистологическим исследованием биоптата. Наиболее эффективным методом первичной диагностики является эзофагоскопия с биопсией.

Уточняющая диагностика опухолевого процесса основана на комплексном использовании инвазивных и неинвазивных диагностических методов. К последним относятся компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). К инвазивным методам относится лапароскопия, целью которой является морфологическое подтверждение наличия метастазов в лимфатические узлы брюшной полости и выявление канцероматоза брюшины.

Несмотря на все расширяющийся спектр диагностических возможностей и их информативность, каждый из них имеет свои показания и ограничения. Ультразвуковое исследование в диагностике рака пищевода с разработкой внутриполостных датчиков приобретает значительно большее значение, чем КТ, ЯМР и ПЭТ. Точность данной методики для категории Т колеблется от 77 до 92%, для категории N – 50–88% [3, 11, 38]. Чреспищеводное или эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ) особенно информативно при описании опухолей, ограниченных слизисто-подслизистым слоем, т.е. в тех случаях, когда КТ, ЯМР, ПЭТ не могут достоверно отразить опухолевое поражение [22, 28, 41]. В работах Н. Yanai [38] было изучено 124 больных: при определении категории Т эффективность составила 92%, при определении поражения лимфатических узлов – 88%. Было также показано преимущество ЭУЗИ исследования для стадирования РП. В частности, для категории Т точность составила 92%, тогда как для КТ – 60%, а для регионарных лимфатических узлов – 88 и 74% соответственно. При определении состояния регионарных лимфатических узлов точность эндоскопического УЗИ составляет 81% (чувствительность – 95%, специфичность – 50%) [37]. Вопрос о дифференциальной диагностике гиперпластических и метастатических лимфатических узлов до сих пор остается открытым. Тем не менее, в этом направлении также проводятся активные исследования. В работе К. Romagnuolo [30] сообщается о тонкоигольной пункционной биопсии параэзофагеальных лимфатических узлов под контролем ЭУЗИ. При этом отмечена эффективность и безопасность данной методики по сравнению с трансторакальной пункцией под контролем КТ и медиастиноскопией. Особо отмечен приоритет внутриполостного УЗИ в определении глубины опухолевого поражения при ранних стадиях, когда КТ и ЯМР малоинформативны [41]. Важность дифференциации слоев состоит в том, что вероятность поражения лимфатических узлов резко увеличивается для опухолей, которые распространяются на подслизистый слой. При поражении только слизистого слоя метастазы в лимфатических узлах, как правило, отсутствуют, в то время как при поражении подслизистого слоя частота метастазирования в лимфатические узлы возрастает до 30–40% [38, 39].

Тем не менее, эхоэзонографическое исследование имеет свои ограничения. В случаях стенозирующих опухолей данная методика не применима. Непроходимый опухолевый стеноз отмечается у 1/3 больных раком пище-

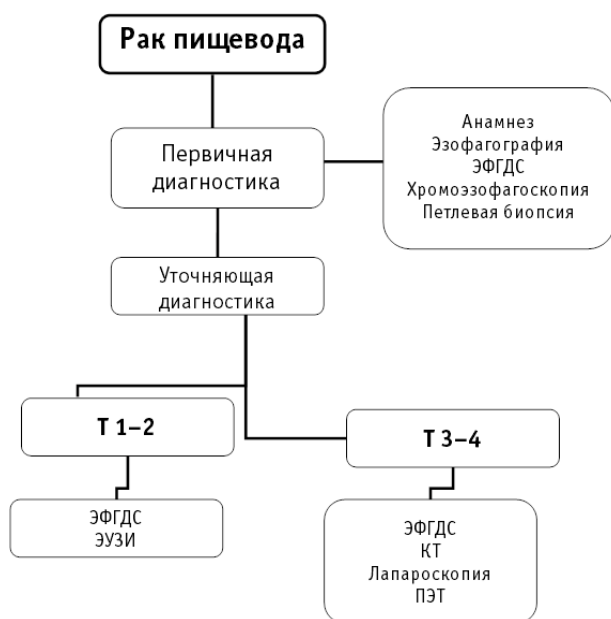


Рис. 2. Алгоритм обследования при раке пищевода.

вода. В таких случаях более информативными в оценке распространенности опухоли являются КТ, ЯМР и ПЭТ [28, 37]. Достаточно молодым и эффективным методом исследования на сегодняшний день является позитронная эмиссионная томография с использованием 18-фтордезоксиглюкозы. В работе P. Flamen и соавт. [14] обследо-

вано 117 больных с раком пищевода и кардии. Всем пациентам выполнялась ПЭТ, КТ и эндоскопическое УЗИ. ПЭТ показала большую точность в диагностике IV стадии заболевания по сравнению с КТ и ЭУЗИ – 82% и 64% соответственно. В отношении регионарных лимфатических узлов чувствительность ПЭТ оказалась ниже – 33% и 81% соответственно. В то же время в оценке вовлечения в процесс отдаленных лимфатических узлов ПЭТ имела большую специфичность – 90% и 98%. Таким образом, авторы делают вывод, что ПЭТ является эффективным методом при стадировании распространенных форм РП [1, 25, 34].

Суммируя данные мировой литературы по проблеме диагностики РП, необходимо отметить, что набор исследований, используемый для постановки дооперационного диагноза, во многом зависит от стадии заболевания. При I–II стадии для уточняющей диагностики используется ЭФГДС, хромоэзофагоскопия с обязательным проведением ЭУЗИ и мультилокусными биопсиями. При III–IV стадии для оценки распространенности опухоли, кроме ЭФГДС и ЭУЗИ, обязательным является КТ и лапароскопия и, при возможности, ПЭТ [25, 28] (рис. 2).

Таким образом, использование современного арсенала диагностических средств дает возможность с высокой точностью оценить распространенность опухоли и запланировать соответствующий комплекс лечебных мероприятий.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М., 2001. – С. 85-100.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., Какорина Е.П. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Рос. онкол. журн. – 2002, № 1. – С. 35-41.
3. Akagosbi K. et al. Endoscopic ultrasonography: A promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29. – P. 614-619.
4. Barrett N.R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis // Brit. J. Surg. – 1950. – Vol. 38. – P. 175-182.
5. Barrett N.R. The lower esophagus lined by columnar epithelium // Surgery. – 1957. – Vol. 41. – P. 881-894.
6. Blot W.J., Mc Laughlin J.K. The changing epidemiology of esophageal cancer // Semin. Oncol. – 1999. – Vol. 26(5 suppl. 15). – P. 2-8.
7. Bonin-Scaon S., Lafon P., Chasseigne G. et al. Learning the relationship between smoking, drinking alcohol and risk of esophageal cancer // Health Educ. Res. – 2002. – Vol. 17(4). – P. 415-424.
8. Bytzer P., Christensen P.B., Damkier P. Adenocarcinoma of the esophagus and Barrett's esophagus: population-based study // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94(1). – P. 86-91.
9. Cameron A.J. The Epidemiology of Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma // Pract. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 19(6). – P. 24B-24F.
10. Chow W.H., Blot W.J., Vaughan T.L. et al. Body mass index and risk of adenocarcinoma of esophagus and gastric cardia // J. Natl. Cancer. Inst. – 1996. – Vol. 21. – P. 150-155.
11. De Leyn P., Flamen P., Van Raemdonck D., Lerut T. Improvement in tumor staging // ECCO. – 2001. – Vol. 514. S139.
12. De Vault K.R. Epidemiology and significance of Barrett's esophagus // Dig Dis. – 2001. – Vol. 18(4). – P. 195-202.
13. Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.K. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States // Cancer. – 1998. – Vol. 83(10). – P. 2049-2053.
14. Flamen P., Lerut A., Van Cutsem W. et al. Utility of Positron Emission Tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3202-3210.
15. Glenn T.F. Esophageal cancer. Facts, figures and screening // Gastroenterol. Nurs. – 2001. – Vol. 24(6). – P. 271-273.
16. Haggitt R.C. Barrett's Esophagus, Dysplasia, and Adenocarcinoma // Hum. Pathol. – 1994. – Vol. 25(10). – P. 982-993.

17. Jankowski J, Coghill G, Hopwood D, Wormsky K.G. Oncogenes and onco-suppressor gene in adenocarcinoma of the oesophagus // Gut. – 1992. – Vol. 33. – P. 1033-1038.
18. Katz D, Rothstein R, Schmed A. et al. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus // Amer. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93(4). – P. 536-541.
19. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // New Eng. J. Med. – 1999. – Vol. 340(11). – P. 825-831.
20. Lascone C., DeMeeter T.R., Little A.G., Skinner D.B. Barrett's esophagus. Functional assesment, proposed pathogenesis, and surgical therapy // Arch. Surg. – 1983. – Vol. 118. – P. 543-549.
21. Li S.D., Mobarhan S. Assotiation between body mass index and adenocarcinoma of esophagus and gastric carddia // Nutr. Rev. – 2000. – Vol. 58(2Pt1). – P. 54-56.
22. Lightdale C.J., Winawer S.J. Screening diagnosis and staging of esophageal cancer // Semin. Oncol. – 1984. – Vol. 11(2). – P. 101-112.
23. Mayne S.T., Navarro S.A. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cancer in humans // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132(11). – P. 3467S-3470S.
24. Messman H. Squamos cell cancer of the oesophagus // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 15(2). – P. 249-265.
25. Meyenberger C., Fantin A.C. Esophageal carcinoma: current staging strategies // Resent. Results Cancer Res. – 2000. – Vol. 155. – P. 63-72.
26. Naet A.P., Savary M., Ozzello L. Columnar – lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition: report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1975. – Vol. 70. – P. 826-834.
27. Peto R. The causes of cancer // ECCO. – 1999. – Vol. 446. – S125.
28. Rice T.W. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS and PET // Chest. Surg. Clin. N. AM. – 2000. – Vol. 10(3). – P. 471-485.
29. Robaszkievicz M., Volant A., Haroly E. et al. DNA Ploidy and p 53 Overexpression as Markers of Malignant Potential in Barrett's Oesophagus // Gut. – 1996. – Vol. 39. – Abstr. 106 (598).
30. Romagnuolo K., Scott J., Hawes R.H. et al. Helical CT versus EUS with fine nidle aspiration biopsy for celiac nodal assesment in patients with esophageal cancer // Gastrointestinal. Endoscop. – 2002. – Vol. 55(6). – P. 648-654.
31. Spechler S.J. Barrett's Esophagus: Diagnosis, Clinical Presentation, and Prevalence // Pract. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 19(7). – 36B-36F.
32. Spechler S.J. Screening and surveillance for complications related to gastroesophageal reflux disease // Amer. J. Med. – 1996. – Vol. 111 (Suppl. 8A). – P. 140S-136S.
33. Stemmermann G., Hepfelfinger S.C., Noffsinger A. et al. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors // Hum. Pathol. – 1994. – Vol. 25(10). – P. 968-981.
34. Tamura K., Yoshikawa K., Tsujii H. Diagnosis of esophageal cancer using positron emission tomography // Nippon Geka Gakkai Zasshu. – 2000. – Vol. 103(4). – P. 325-330.
35. Tanabe H., Yokota K., Shibata N. Alcohol consumption as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer // Int. Med. – 2001. – Vol. 40(8). – P. 692-696.
36. Terry P., Lagergren J., Wolk A., Nyren O. Reflux-inducing factors and risk of adenocarcinoma esophagus and cardia // Nutr. Cancer. – 2000. – Vol. 38(2). – P. 186-191.
37. Wallace M.B., Nietert P.J., Earle C. et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasaund, positron emission tomography, and toracoscopy/laparoscopy // Ann Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74(40). – P. 1026-1032.
38. Yanai H. et al. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early gastric cancer. A pilot study // Gastrointest. Endoscop. – 1997. – Vol. 46. – P. 212-216.
39. Yokota T., Saito T., Teshima S., Yamada Y. et al. Probability of lymf node metastasis in small esophageal and gastric cancer tumor // Int. Surg. – 2001. – Vol. 86(4).
40. Yoshida S. Endoscopic Diagnosis and Treatment of early Cancer in the alimentary Tract. World Congress of Gastroenterology Sept. 6–11, 1998, Vienna, Austria. – Digestion, Quadrenniale Rew. – 1998. – P. 502-508.
41. Yoshikane H. et al. Superficial esophageal Carcinima: Evaluation by endoscopic ultrasonography // Amer. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89. – P. 702-707.

Поступила в редакцию 21.05.2003 г.