

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

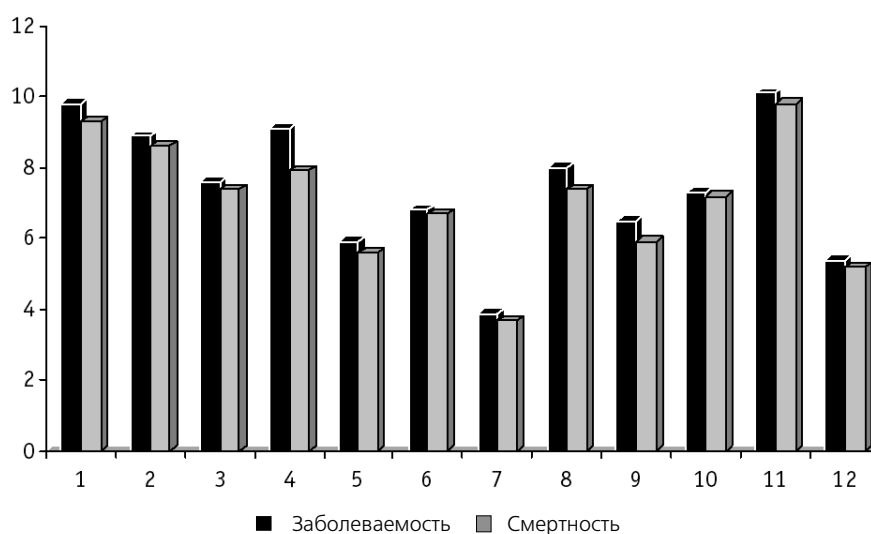


Рис. 1. Показатели заболеваемости и смертности по регионам России.

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 Е6 и Е7, 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 A. 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 слизистой-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, эхосонаографическое исследование имеет свои ограничения. В случаях стенозирующих опухолей данная методика не применима. Непроходимый опухолевый стеноз отмечается у 1/3 больных раком пище-