

РАК ПИЩЕВОДА: ДИАГНОСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Проф. В. И. СТАРИКОВ

ESOPHAGEAL CANCER: DIAGNOSIS AND TREATMENT PROSPECTS

V. I. STARIKOV

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Приведен обзор современных данных об этиологии и патогенезе рака пищевода. Описаны методы диагностики заболевания и варианты лечебной тактики.

Ключевые слова: рак пищевода, диагностика, лечение.

Up-to-date information about the etiology and pathogenesis of esophageal cancer is reviewed. The methods of the disease diagnosis and variants of therapeutic tactics are described.

Key words: esophageal cancer, diagnosis, treatment.

Рак пищевода (РП) относится к сравнительно редко встречающимся опухолям человека и характеризуется агрессивным течением и фатальным исходом при отсутствии лечения. Его распространенность в странах мира неравномерна. Наиболее высокая заболеваемость РП регистрируется в Китае — 17 на 100 тыс. населения [1]; высока также заболеваемость РП в Иране, Туркменистане, Казахстане, Великобритании — 15–12 на 100 тыс. населения. В Украине заболеваемость РП составляет 4,76 на 100 тыс. населения. Даже в пределах нашей страны заболеваемость распределяется неравномерно: так, в Винницкой, Житомирской и Черниговской областях она составляет 6,7; 6,3; 6,5, а в Закарпатской и Ивано-Франковской 2,6 на 100 тыс. жителей [2].

При этом мужчины заболевают РП в два раза чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез рака пищевода изучены недостаточно. Высокую заболеваемость объясняют особенностями питания, употреблением алкоголя, различных жевательных смесей, содержащих табак, курением, хроническими заболеваниями пищевода, а также геолого-минералогическими особенностями почвы.

К особенностям питания, связанным с риском РП, относят употребление очень горячей пищи. Установленным фактором риска развития РП принято считать злоупотребление алкогольными напитками, особенно употреблением концентрированного алкоголя [1]. Не менее, чем алкоголь, способствует развитию РП курение: частота заболевания прямо пропорциональна количеству сигарет, выкуриваемых в день, а также длительности курения. Известно, что у курящих и злоупотребляющих алкоголем людей риск возникновения РП в 20 раз выше, чем в остальной популяции [3, 4]. Употребление в пищу замороженной рыбы в виде строганины или сухого мяса приводит к эзофагиту и в конечном итоге к РП. Дефицит свежих

овощей и фруктов также играет отрицательную роль в развитии РП.

Повышенная заболеваемость РП отмечается у работников резиновой промышленности, где она связана с высокой концентрацией нитрозаминов, в полиграфии вследствие высокой концентрации асбеста и бензола, а также у работающих на производствах, где во вдыхаемом воздухе содержится кварцевая пыль [5]. Имеются сообщения о влиянии на развитие РП вируса папилломы человека [6, 7].

Большую роль в возникновении РП играют хронический эзофагит, лейкоплакия, рубцовая стриктура пищевода.

Основная форма злокачественных опухолей пищевода — плоскоклеточный рак (95–97%), реже встречается железистый рак (3–5%). Локализация РП различна: среднегрудной отдел — 60%, нижнегрудной — 30%, и верхнегрудной — 10%.

В 40–50% случаях РП дает метастазы. Для рака шейного и верхнегрудного отдела пищевода регионарными являются лимфоузлы шеи, средостения, над- и подключичные лимфатические узлы. Рак среднегрудного отдела может метастазировать в любом направлении. Рак нижнегрудного отдела пищевода в 60% случаев метастазирует в лимфоузлы верхнего этажа брюшной полости и в печень. Гематогенные метастазы при РП встречаются редко, причем поражаются легкие, кости, почки и надпочечники.

Выделяют также метастазирование на протяжении, которое характеризуется либо прорастанием опухолью медиастинальной плевры, либо внутрипросветной раковой диссеминацией по слизистой оболочке (внутриорганные метастазы).

Врастание раковой опухоли в окружающие ткани и ее распад могут приводить к развитию свищей: пищеводно-медиастинального, пищеводно-плеврального, пищеводно-бронхиального, пищеводно-аортального.

Симптомами РП у большинства (74%) пациентов являются дисфагия, у 17% больных — боль при глотании. Снижение массы тела наблюдается у 57% больных, причем снижение ее более чем на 10% представляет собой независимый неблагоприятный фактор прогноза. Диспноэ, кашель, охриплость голоса и загрудинная боль отмечаются реже, однако эти симптомы свидетельствуют о распространенности опухолевого процесса.

Длительное время РП протекает скрыто. К моменту возникновения первых проявлений дисфагии опухоль уже поражает 2/3 окружности пищевода. Как показывают наблюдения, больные обращаются к врачу при появлении дисфагии не сразу, а в среднем через 15 недель. Скрытое течение болезни и несвоевременное обращение к врачу обуславливают позднюю диагностику РП.

Существует два основных метода диагностики РП — рентгеноконтрастное исследование и фиброэзофагоскопия. Рентгенологическое исследование позволяет установить опухоль пищевода и, что особенно важно, ее протяженность. Эзофагоскопия дает возможность точно определить уровень поражения пищевода, но основным ее предназначением является биопсия опухоли для морфологической верификации диагноза.

Другие методы исследования, такие как УЗИ, КТ, клиническое и биохимическое исследование крови, имеют второстепенное значение и позволяют более точно установить стадию опухолевого процесса.

РП быстро прогрессирует: при инвазии слизистого и подслизистого слоя частота метастазов в регионарные лимфатические узлы составляет 25%, а при инвазии мышечного слоя стенки пищевода 38–61%. К моменту выявления заболевания более чем у 50% больных либо опухоль уже нерезектабельна, либо имеются отдаленные метастазы [8].

Основным методом лечения местно-распространенного РП остается хирургический. Чаще всего применяются трансторакальная и трансхиатальная резекции пищевода. Трансторакальный доступ справа включает лапаротомию и торакотомию с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе плевральной полости или на шее. При трансхиатальной резекции выполняется слепое выделение грудного отдела пищевода, а анастомоз формируется на шее.

Оптимальной, соответствующей требованиям онкологической абластики при раке грудного отдела пищевода следует признать трансторакальную резекцию пищевода (комбинированный лапаротомный и правосторонний торакотомный доступ по Льюису, который при необходимости можно дополнить шейным разрезом). Доступ позволяет осуществлять широкий обзор операционного поля, безопасно мобилизовать грудной отдел пищевода на всем протяжении и выполнять лимфодиссекцию в любом объеме, а при необходимости — производить резекцию смежных органов, сохраняя ле-

гочные ветви блуждающего нерва (крайне важная деталь для профилактики послеоперационных дыхательных нарушений), надежно формировать пищеводный анастомоз в верхней апертуре грудной клетки, где имеются хорошие условия для нормального функционирования соустья, а также соблюдать при раке средне- и нижнегрудного отдела положенную границу проксимальной резекции (минимум 8 см). Анастомоз формируется между пищеводом и перемещенным в плевральную полость желудком [9].

Трансхиатальный доступ ограничивает обзор операционного поля, не позволяет повысить радикализм вмешательства и выполнить целенаправленную адекватную лимфодиссекцию выше уровня бифуркации трахеи. Поэтому показатель частоты локорегионарных рецидивов чрезвычайно высок — более 60%. Кроме того, при местнораспространенном процессе ограниченный обзор операционного поля делает мобилизацию самой опухоли весьма сложной, а комбинированные операции с резекцией смежных структур представляются довольно опасными, а порой и невозможными. Поэтому в онкоторакальных отделениях Украины трансхиатальная резекция пищевода не выполняется. При РП, локализуемом в нижнегрудном отделе, выполняется операция Осава — Гарлока с использованием торакоабдоминального доступа с сагиттальной диафрагмотомией. Такое оперативное вмешательство предполагает удаление части пищевода с опухолью и проксимальной части желудка.

Анастомоз формируется между оставшейся частью пищевода и дистальной культей желудка в плевральной полости.

По данным литературы, при использовании хирургического метода резектабельность составляет 54–69%, послеоперационная смертность — 4–10%, частота осложнений — 26–41% [10]. В торакальном отделении Харьковского областного онкологического диспансера послеоперационная летальность составила 4,7%, а частота послеоперационных осложнений 37%.

Наиболее тяжелым осложнением является несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, частота которого колеблется в различных клиниках от 0,5 до 12% [11]. В нашей клинике частота этого осложнения составила 3,9% [12]. При хирургическом лечении медиана выживаемости колеблется от 13 до 19 мес, 2-летняя выживаемость — от 35 до 42%, 5-летняя — от 15 до 24% [13].

Лучевая терапия (ЛТ) как самостоятельный метод лечения используется преимущественно у больных с плоскоклеточным РП при наличии сопутствующей соматической патологии, исключающей операцию, или в случае отказа больного от оперативного лечения. Применение ЛТ в паллиативных целях у больных с дисфагией значительно менее эффективно, чем хирургическое лечение, и с большей вероятностью приводит

к возникновению таких фатальных осложнений, как пищеводно-трахеальные фистулы и кровотечения. В настоящее время наиболее эффективным при РП признано облучение на линейных ускорителях с энергией излучения 10 МэВ. Реже облучение проводится на аппаратах, в которых используется Co^{60} .

В связи с недостаточно удовлетворительными результатами только лучевого и только хирургического лечения для улучшения выживаемости больных были предприняты попытки комбинированной терапии РП.

Первые выводы об эффективности предоперационной лучевой терапии были сделаны на основании ретроспективного анализа клинических наблюдений. Однако результаты 6 завершенных проспективных рандомизированных клинических исследований не подтвердили благоприятного влияния такого лечения на выживаемость больных РП. Авторы [2, 14] не нашли существенных различий в выживаемости при комбинированном и только хирургическом лечении.

В настоящее время продолжается изучение эффективности брахитерапии при РП. Преимуществом брахитерапии является возможность подводить значительную часть дозы облучения непосредственно к опухоли, сводя к минимуму воздействие на окружающие ткани. Возможное осложнение при этом — развитие стойкой рубцовой стриктуры и пищеводных свищей.

В последние годы многие исследователи проявляют интерес к предоперационной химиотерапии противоопухолевыми препаратами растительного происхождения, в частности вепезидом и таксанами. Показано, что схема PELF весьма эффективна в лечении РП. При локализованном поражении пищевода эффективность схемы достигла 45–75%. Частота полного гистологического эффекта после двух курсов химиотерапии препаратами паклитаксел и карбоплатин составила 25% [15].

Химиолучевая терапия чаще всего используется в предоперационном периоде. Однако имеется лишь ограниченное число работ, указывающих на преимущество этого вида лечения над только хирургическим, при необходимости дополненным адьювантным лечением [16]. Хотя однозначные данные об эффективности химиолучевой терапии как первого этапа комбинированного лечения отсутствуют, в некоторых центрах используют химиолучевое лечение резектабельного РП без последующей операции. Эти испытания позволяют выявить побочные токсические эффекты, связанные с использованием химиолучевой терапии.

Послеоперационная лучевая или химиотерапия предлагается больным, у которых хирургическое вмешательство носило нерадикальный характер из-за наличия опухолевых клеток по линиям резекции. На сегодняшний день данные об эффективности такого лечения отсутствуют.

У большинства больных РП проведение радикального лечения невозможно из-за распростра-

ненности процесса. У таких больных сокращение продолжительности жизни обусловлено прежде всего развитием алиментарной дистрофии. Поэтому основной задачей любого метода лечения должно быть восстановление или сохранение энтерального питания, нарушенного вследствие обтурации опухоли просвета органа. Неполноценное энтеральное питание затрудняет, а порой делает невозможным проведение специального лечения. Это обстоятельство определяет повышенный интерес исследователей к разработке паллиативных способов воздействия на опухоль, направленных на ликвидацию наиболее грозного и опасного для жизни симптома — дисфагии.

Данные литературы свидетельствуют о многообразии способов борьбы со злокачественным стенозом пищевода, применяемых как самостоятельно, так и в комбинации: это хирургический, лучевой, химиотерапевтический (системный, интратуморальный), эндоскопический — механический (бужирование, баллонная дилатация) методы; деструкция (химический некролиз, электрохирургический метод, лазерная коагуляция, аргоноплазменная коагуляция, фотодинамическая терапия); эндопротезирование (жесткими трубчатыми протезами, саморасправляющимися гибкими стентами).

Внутрипросветная эндоскопическая хирургия — интенсивно развивающееся направление паллиативного лечения рака пищевода, обеспечивающее возможность применения различных механических и физико-химических методов с целью неинвазивного локального воздействия на опухоль.

Широкое распространение в эндоскопической хирургии РП получили термальные лазеры. Основанное на принципе фотокоагуляции и испарения опухолевой ткани высокоэнергетическое лазерное излучение позволяет реканализировать протяженные опухолевые стенозы. Для этих целей обычно используют мощные (до 100–125 Вт) лазеры непрерывного действия на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd: YAG-лазер), генерирующие свет с длиной волны 1,064 мкм. Свет этой длины волны плохо поглощается водой и гемоглобином, поэтому тепловое повреждение распространяется на глубину до 4 мм от облучаемой поверхности. Индуцированный поток инфракрасного излучения направленно передается к опухоли по моноволоконному гибкому кварцевому световоду, помещенному в тефлоновый катетер и проведенному через инструментальный канал эндоскопа. При невозможности начать воздействие с дистальной границы поражения (в случаях выраженного стеноза) облучение начинают с проксимальной части опухоли путем циркулярного выпаривания тканей от центра просвета к периферии. Будучи более производительной, чем электрокоагуляция, лазерная вапоризация позволяет достичь желаемого эффекта даже при протяженных стенозах в среднем в течение 2–3 сеансов, проводимых с интерва-

лом 7–10 дней. Непосредственная эффективность устранения дисфагии составляет 78–93% [17].

В последние годы проходит активные клинические испытания метод фотодинамической терапии, основанный на цитотоксическом действии ряда фотосенсибилизаторов, которые при введении в организм относительно селективно накапливаются в опухолевой клетке и при воздействии света определенной длины волны приводят к ее гибели. Для получения клинического эффекта необходимо обеспечить возможность управления следующими факторами: избирательностью концентрации гематопорфиринов в опухоли; степенью и равномерностью освещенности лазерным лучом поверхности рабочего поля; глубиной проникновения фотонов в ткань, что пока еще является технической проблемой. Поэтому попытки разрушить методом фотодинамической терапии распространенные опухоли пищевода часто терпят неудачу, в то время как при РП в стадиях T1 и T2 полный регресс достигается в 87% случаев. Однако уменьшение дисфагии при выраженных опухолевых стенозах хотя и сопровождается побочными эффектами, все же реально и достижимо. В сравнении с терапией термическим лазером отмечается увеличение средней длительности безрецидивного периода с 57 до 88 дней, при уменьшении среднего количества сеансов лечения с 1,9 до 1,6 и некотором увеличении выживаемости — со 128 до 145 дней. В комбинации с электролазерной деструкцией фотодинамическая терапия эффективна в 94,6% случаев РП. Достоинством метода является и возможность осуществления лечения через установленный саморасправляющийся металлический стент, в то время как тепловые процедуры могут повреждать его структуру [18].

Опухолевые обструкции пищевода лечат с помощью паллиативного эндопротезирования вот уже более 100 лет. Появление и быстрый прогресс гибкой эндоскопии позволили увеличить безопасность установки жестких трубчатых эндопротезов. Однако предварительно выполняемое бужирование, дилатация или реканализация не устраняют риска перфорации пищевода, которая встречается в 2–10% наблюдений и в 8,6–16,6% приводит к летальному исходу.

Разработка и внедрение в клиническую практику саморасправляющихся гибких стентов имели целью уменьшение осложнений, связанных как с процедурой, так и с самими стентами. Их изготавливают из пластика либо металлической про-

волоки (нержавеющей стали, тантала, титаноникелевого сплава — металла с памятью формы, сплава железа с кобальтом) в виде разнообразных конструкций, определяющих их упругость и радиальную силу расширения: Z-образной формы, в виде вязаной сетки (кольчуги), спирали с плотно прилегающими витками и др.; они бывают с покрытием (разнообразными инертными синтетическими материалами) либо без него, состоят из одной или нескольких секций. Установка стентов не вызывает больших технических трудностей, осуществляется под флюороскопическим контролем с предварительной эндоскопической маркировкой границ опухоли рентгеноконтрастными растворами, введенными интрамурально с помощью эндоскопического инъектора, или титановыми скобками и эндоскопической установкой направляющей струны с атравматичным наконечником. Предшествующая установке стента дилатация или реканализация пищевода осуществляется, как правило, в тех случаях, когда не удается провести эндоскоп за пределы дистальной границы опухоли. Непосредственный клинический эффект, связанный с уменьшением степени дисфагии после установки саморасправляющегося стента, достигается у 86–99% пациентов [19].

Использование гибких стентов хотя и снижает, но не исключает возможности развития таких осложнений, как постоянные боли за грудиной, требующие терапевтической коррекции, образование пролежней, пищеводно-трахеальных свищей и кровотечения. Поэтому рекомендуется осуществлять стентирование пищевода лишь в тех случаях, когда возможности эндоскопического лечения исчерпаны.

В настоящее время имеется широкий выбор эндоскопических методов и средств борьбы со злокачественной дисфагией, применение которых на протяжении жизни больного (в самостоятельном или сочетанном варианте) в большинстве случаев обеспечивает полную или частичную ликвидацию дисфагии при минимизации возможных осложнений и стойкое поддержание перорального питания.

Таким образом, как видно из приведенных данных литературы, проблема диагностики и лечения РП далека от своего решения. Результаты лечения РП на сегодня являются неудовлетворительными. Это определяет необходимость дальнейших исследований в области диагностики, комплексного и комбинированного лечения данной патологии.

Литература

1. *Стилиди И. С., Сулейманов Э. А., Боян В. Ю.* Рак пищевода: этиология, диагностика, лечение // *Вместе против рака.* — 2005. — № 3. — С. 37–41.
2. *Ганул В. Л., Куркилевский С. И.* Рак пищевода. — К.: Книга-плюс, 2003. — 199 с.
3. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the esophagus in males: a French multicentre case — control study / M. C. Launoya, J. Faivre, S. Tretli et al. // *Int. J. Epidemiol.*, 2000. — V. 29, № 1. — P. 36–42.
4. Smoking, type alcoholic beverage and squamous — cell esophageal cancer in northern Italy / P. Zambon, R. Talamini, C. Vecchia et al. // *Int. J. Cancer.* — 2000. — V. 86, № 1. — P. 144–149.
5. Cancer mortality among women in the Russian printig

- industry / M. A. Bulbulyan, S. A. Ilychova, S. H. Zahm et al. // *Am. J. Ind. Med.*— 1999.— V. 36, № 1.— P. 166–171.
6. *Poljak M., Cerar K.* Human papillomavirus infection in esophageal carcinomas: a study of 121 lesions using multiple broad-spectrum polymerase chain reactions and literature review // *Hum. Pathol.*— 1998.— V. 29, № 3.— P. 266–271.
 7. *Sur M., Cooper K.* The role of the human papilloma virus in esophageal cancer // *Pathology.*— 1998.— V. 30, № 4.— P. 348–354.
 8. The number of lymph node metastases influences survival in esophageal cancer / K. Kawahara, T. Maekawa, K. Okabayashi et al. // *J. Surg. Oncol.*—1998.— V. 67, № 3.—P. 160–163.
 9. Treatment of adenocarcinoma of the lower esophagus and cardia: resection with or without thoracotomy? / F. Mauvais, A. Sauvanet, V. Maylin, et al. // *J. Ann. Chir.*— 2000.—V. 125, № 3.— P. 222–230.
 10. *Давыдов М. И.* Эволюция онкохирургии и ее перспективы // Мат. III съезда онкологов и радиологов СНГ.— Минск, 2004.— Ч. I.— С. 36–42.
 11. *Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С.* Хирургия пищевода: Руков. для врачей.— М.: Медицина, 2000.— С. 111–124.
 12. *Стариков В. И., Шальков Ю. Л., Майборода К. Ю.* Практические аспекты операции Осавы — Гарлока при раке пищевода и проксимального отдела желудка // Харківська хірургічна школа.— 2005, № 2,1.— С. 80–83.
 13. *Проценко А. В.* Сравнительные результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком пищевода // *Онкология.*— 2005.— № 3.— С. 239–241.
 14. *Arnott S. I., Duncan W., Qignoux M.* Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta — analysis using individual patient data // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1998.— V. 41, № 3.— P. 579–583.
 15. Preoperative sequential chemo- and radiochemotherapy in locally advanced carcinomas of the lower esophagus and gastro-esophageal junction / M. Stahl, U. Vanhoefer, M. Stuschke et al. // *Eur. J. Cancer.*— 1998.— V. 34, № 5.— P. 668–673.
 16. Reevaluation of postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma / M. Yamamoto, T. Yamashita, T. Matsubara et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*— 1997.— V. 37, № 1.— P. 75–78.
 17. *Gouerou H.* La reduction tumorale endoscopique par electrocoagulation monopolaire // *Gastro graph.*— 1995.— № 19.— P. 5–6.
 18. *Галлингер Ю. И., Годжелло Э. А.* Оперативная эндоскопия пищевода.— М., 1999.— 273 с.
 19. *Щербаков А. М., Аванесян А. А.* Методы эндоскопической реканализации при раке пищевода // *Рос. онкол. журн.*— 2005.— № 1.— С. 54–56.

Поступила 24.10.2005