

## **Рак пищевода: этиология, факторы риска, клиническая картина.**

**Рак пищевода** – это злокачественное заболевание, при котором в тканях пищевода появляются опухолевые клетки.

Рак пищевода представляет собой агрессивную по течению и прогнозу злокачественную эпителиальную опухоль человека. Рак пищевода занимает 6 место в структуре смертности от злокачественных опухолей в мире.

Рак пищевода примерно в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Заболевание раком пищевода увеличивается с возрастом, самая высокая частота заболевания приходится от 40 до 60 лет.

Распространение рака пищевода широко варьирует в зависимости от географического положения. Существует зона особенно высокой заболеваемости — так называемый азиатский раковый пояс, который простирается от южного побережья Каспийского моря на западе до Северного Китая на востоке и захватывает Северный Иран, Среднюю Азию, Афганистан, часть Сибири и Монголию. На сегодняшний день регионы с высокой частотой заболеваемости раком пищевода включает: Китай 21 случаев на 100.000, Южная Америка 13 случаев на 100.000, Западная Европа 11 случаев на 100.000, Южная Африка 10 случаев на 100.000, Япония 9 случаев на 100.000, Монголия 10 случаев на 100.00 населения. В России заболеваемость этим онкологическим новообразованием в 2005 году составила 7.39 случая на 100 000 населения.

### **Формы рака пищевода**

Наиболее часто встречаются две формы рака пищевода. Их названия происходят от названия клеток, давших начало злокачественному росту.

#### **1. Плоскоклеточный рак пищевода**

**Плоскоклеточный рак пищевода** – опухолевый процесс поражает тонкие, плоские клетки, выстилающие слизистую оболочку пищевода. Чаще всего новообразование локализуется в верхней и средней части, хотя может распространяться и на другие отделы. Такую опухоль еще называют эпидермоидная карцинома.

#### **2. Аденокарцинома пищевода**

**Аденокарцинома** – злокачественным процессом поражаются железистые (секретирующие) клетки. Железистые клетки находятся в слизистой оболочке пищевода и вырабатывают слизь, которую выделяют в полость пищевода. Аденокарциномы чаще располагаются в нижней части грудного отдела пищевода ближе к желудку.

## **Факторы риска развития заболевания**

К наиболее часто выделяемым факторам риска относится употребление алкоголя в сочетании с курением. В исследовании F. Chang (1992), было доказано, что длительное курение увеличивает риск развития рака пищевода в 5 раз, тогда как у пациентов, куривших более 20 лет, но бросивших, риск остается увеличенным в три раза. У лиц, употребляющих крепкие алкогольные напитки, риск развития плоскоклеточного рака пищевода увеличивается в 3 раза.

Другим фактором риска является пищевод Баррета – состояние, при котором клетки, выстилающие нижние отделы пищевода, замещаются другими клетками, склонными к злокачественному перерождению. Развитию пищевода Баррета может способствовать желудочно-пищеводный рефлюкс (заброс желудочного содержимого в нижние отделы пищевода), вызывающий постоянное раздражение слизистой оболочки (эзофагит).

К факторам риска развития аденокарциномы пищевода относятся лекарственные препараты, расслабляющие нижний пищеводный сфинктер и, как следствие, увеличивающие желудочно-пищеводный рефлюкс.

Возможными факторами риска являются: потребление чрезмерно горячего чая, маринованных и соленых овощей, пищи, в которой ввиду неправильного хранения часто образуются грибы, в том числе и канцерогенные, а также канцерогенные нитрозамины в пище и в воде.

Ряд генетических нарушений связывают с возникновением рака пищевода, включая изменения в хромосомах 3p, 5q, 9, 13p, 17q, 18q, 25. Тилоз, или локальная пальмарноплантарная кератодермия — редкое наследственное заболевание, передающееся из поколения в поколение аутосомно-доминантным путем. У этих больных отмечается аномальный плоский эпителий слизистой оболочки пищевода.

Риск развития рака пищевода на фоне эзофагита у этих больных в 5-10 раз выше, чем в обычной популяции.

Синдром Пламмера-Винсона характеризуется хроническим эзофагитом на фоне недостаточности железа, фиброзом стенки пищевода, дисфагией в дальнейшем с гиперкератозом слизистой оболочки рта, глотки и пищевода. Примерно у 10% этих больных развивается рак пищевода.

При ожоговых стриктурах риск развития рака пищевода 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 рака пищевода увеличивается в 16-20 раз. Средний срок развития рака пищевода с момента появления симптомов ахалазии равен 15-17 лет.

Высок риск злокачественной трансформации лейкоплакий слизистой оболочки пищевода. Большинство исследователей рассматривают

лейкоплакию как предрак. Следует отметить, что эзофагиты лейкоплакия пищевода часто встречаются у лиц, страдающих хроническим атрофическим гастритом.

Также доказана роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака пищевода.

### **Клиническая картина**

На ранних стадиях рак пищевода обычно протекает бессимптомно. Когда диаметр просвета пищевода сужается до  $< 14$  мм появляется дисфагия. Вначале затрудняется глотание твердой пищи, затем – полужидкой и, в конце концов, – жидкости и слюны. Прогрессирование дисфагии указывает на увеличивающуюся злокачественную опухоль и не характерно для спазма, доброкачественного пищеводного кольца, пептической стриктуры.

Боль невысокой интенсивности за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область при прохождении пищи и/или слюнотечение являются поздними симптомами и часто связаны с сопутствующим эзофагитом или прорастанием опухоли в соседние органы. При локализации рака в зоне кардии (перехода пищевода в желудок) первым признаком может быть не нарушение проглатывания и продвижения пищи, а постоянное срыгивание воздуха.

При росте опухоли за пределы пищевода она может сдавливать дыхательные пути с нарушением дыхания. Она также может сдавливать или прорасти в нервные стволы, располагающиеся рядом со стенкой пищевода, приводя к осиплости голоса, кашлю, развитию синдрома Горнера (опущение верхнего века, сужение зрачка, ослабление реакции зрачка на свет, расширение сосудов конъюнктивы глаза, западение глазного яблока, нарушение потоотделения на лице и покраснение кожи лица).

Для рака пищевода характерно метастазирование. Типично лимфогенное распространение опухоли во внутренние югулярные, шейные, надключичные, медиастинальные, чревные лимфоузлы. Также, как правило, происходит метастазирование в легкие, печень, иногда – в более отдаленные области (в частности, в кости, сердце, головной мозг, надпочечники, почки, брюшину).

## Диагностика

1. Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС)- является основным методом диагностики.

Позволяет обнаружить различные изменения слизистой пищевода, желудка, 12 перстной кишки.

В пищеводе при раке пищевода возможно выявить: плоское изменение в слизистой оболочке, изъязвление слизистой, узел, выпячивающийся в пищевод, ригидность стенки за счет инфильтрации или сужения просвета пищевода, а также получить материал для гистологического исследования. Около 60 % случаев плоскоклеточного рака имеют полиповидную форму, 25 % — язвенную, 15 % — плоскую (внутристеночную). На ранней стадии аденокарцинома может иметь вид маленького узелка, эрозии или области хрупкой слизистой оболочки; на поздней — обычно язвы.

2. Эндосонография (совмещенное эндоскопическое и ультразвуковое исследование) позволяет оценить глубину распространения опухоли в стенку пищевода (какие слои стенки пищевода поражены) и определить есть ли инвазия в соседние структуры .

3. Рентгеновская компьютерная томография и другие визуализационные методы исследования (УЗД, ПЭТ, ПЭТ/КТ) служат для оценки запущенности болезни.

4. Рентгенография пищевода с контрастом — в настоящее время метод редко применяемый (в основном в случаях сужения, при котором прохождение эндоскопом является невозможным). В случае нарушения глотания необходимо использовать водорастворимое контрастное вещество, учитывая риск аспирации.

## Лечение

### Хирургическое лечение

Рак на начальных стадиях, а также поверхностные, неинвазивные формы рака можно лечить с помощью эндоскопической резекции слизистой оболочки (как правило, проводится гастроэнтерологами в центрах высокоспециализированной медицинской помощи), если поверхностный характер поражения был подтвержден эндоскопическим ультразвуковым исследованием. В большинстве случаев, радикальная резекция единым блоком подразумевает удаление опухоли целиком, с частью здоровой ткани,

всех лимфоузлов, в которых могут быть метастазы, и части желудка в объеме, достаточном для удаления дистальных дренирующих лимфатических протоков. При этом желудок подтягивают вверх и накладывают желудочно-пищеводный анастомоз, либо проводят замещение сегментом тонкой или толстой кишки. Предоперационная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией может улучшить выживаемость после хирургической резекции грудной локализации рака пищевода. Также можно рассматривать химиотерапию без лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством.

### **Наружная пучковая лучевая терапия**

Для лечения пациентов, которым невозможно провести радикальное хирургическое лечение, в т.ч. на поздних стадиях, как правило, применяется лучевая терапия, в комбинации с химиотерапией. Лучевая терапия противопоказана больным с трахеоезофагеальной фистулой (свищем между трахеей и бронхом), т.к. сморщивание опухоли вызывает увеличение размеров фистулы. При наличии выраженной сосудистой сети, окутывающей опухоль, и сокращении размеров последней может возникать массивное кровотечение.

Осложнения: на начальных этапах лучевой терапии возможно развитие отека, что может ухудшить проходимость пищевода. Эта проблема может потребовать предварительного расширения просвета пищевода и/или установки стента. Некоторые пациенты могут нуждаться в установке чрескожного гастростомического питательного зонда. Лучевая терапия может сопровождаться тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита, сухость во рту, может развиваться эзофагит, формирование стриктур, лучевой пневмонит, лучевой перикардит, миокардит, миелит (воспаление спинного мозга).

### **Химиотерапия**

Химиотерапия, как самостоятельный метод лечения, малоэффективна в лечении рака пищевода.

В большинстве случаев применяется комбинация цисплатина и 5-фторурацила. При плоскоклеточном раке активны также некоторые другие препараты, в т.ч. митомицин, доксорубин, виндезин, блеомицин, метотрексат.

### **Паллиативное лечение**

Паллиативные меры направлены на уменьшение степени выраженности обструкции пищевода, достаточной для восстановления возможности принимать пищу через рот. Пациент может испытывать существенные страдания вследствие нарушения проходимости пищевода, при этом

наблюдаются саливация и аспирация. Паллиативные методы включают расширение пищевода (бужирование), эндоскопическую установку стентов, лучевое воздействие, лазерную фотокоагуляцию, фотодинамическую терапию. В ряде случаев может потребоваться проведение цервикальной эзофагостомии, еюностомии для кормления.

Облегчение после расширения пищевода, как правило, продолжается лишь несколько дней. Гибкие металлические сетчатые стенты более эффективны в поддержании проходимости пищевода. Для закрытия опухолевых трахеоезофагеальных фистул также применяются модели стентов, покрытые пластиком; при необходимости установки стента вблизи нижнего пищеводного сфинктера применяют модели, оснащенные антирефлюксным клапаном.

Эндоскопическое лазерное лечение помогает уменьшить проявления дисфагии за счет коагуляции опухоли и создания канала для прохождения пищи; данное вмешательство можно повторять. При фотодинамической терапии используется введение порфимера натрия – производного гематопорфирина, который захватывается тканями и играет роль фотосенсибилизатора. После активации пучком лазера, направленного на опухоль, порфимер высвобождает цитотоксичный синглетный кислород, разрушающий опухолевые клетки. Пациенты должны избегать пребывания на солнце до 6 нед. после окончания фотодинамической терапии, поскольку светочувствительность кожи также повышена.