

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А. С. Аллахвердян, В. С. Мазурин, И. А. Казанцева, В. А. Исаков, А. Г. Титов

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА НА ФОНЕ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ И ПЕПТИЧЕСКИХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского, Москва*

Работа основана на исследованиях биопсий и операционных препаратов пищевода 220 больных: 62 (28,2%) с пептическими и 158 (71,8%) с послеожоговыми стриктурами. Резекции пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой желудком выполнены 63 (28,6%) больным; 152 (69,1%) пациентам в качестве единственного метода или в сочетании с оперативным пособием проводилось бужирование.

Выявлено 7 случаев развития плоскоклеточного рака на фоне послеожоговой стриктуры и 3 случая развития плоскоклеточного рака на фоне пептической стриктуры. В 2 случаях выявлена начальная форма рака пищевода (веррукозная карцинома): у 1 больного на фоне послеожоговой рубцовой стриктуры и у 1 больного с пептической стриктурой. Данные авторов позволяют сделать вывод о важной роли хронического гастроэзофагеального рефлюкса в онкогенезе рака пищевода.

Ключевые слова: рубцовая стриктура; пищевод; плоскоклеточный рак; веррукозная карцинома.

Наиболее часто встречающейся патологией пищевода по-прежнему являются рубцовые стриктуры. Общеизвестно, что основной причиной их формирования является послеожоговый или пептический эзофагит. Хотя послеожоговые стриктуры по-прежнему преобладают, частота пептических стриктур также увеличивается, что объясняется ростом заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Одним из наиболее существенных аспектов курации этих больных является опасность малигнизации в зоне стриктуры. Впервые случай развития рака на фоне рубцовой послеожоговой стриктуры пищевода описал в 1904 г. L. Teleky. С тех пор в литературе накопилось множество подобных описаний [7; 10]. Не вызывает сомнений, что именно хронический эзофагит может служить почвой для возникновения рака пищевода. Некоторые исследователи [3] считают, что рак пищевода на фоне послеожоговых стриктур чаще всего возникает в супрастенотически расширенном участке на фо-

не застойного эзофагита. Вместе с тем, по наблюдениям М. Б. Скворцова [4], рак пищевода развивается на фоне ожоговых стриктур чаще всего ниже проксимальной границы сужения. В. И. Оскретков и В. Ф. Трот [2] полагают, что опухоль развивается на уровне входа в рубцовую стриктуру. Большинство клиницистов, занимающихся проблемой лечения ожоговых рубцовых стриктур пищевода [4; 5; 6], отмечают негативную роль вторично возникающего желудочно-пищеводного рефлюкса в развитии хронического эзофагита у этих больных.

Основная концепция морфогенеза рака при ГЭРБ базируется на поэтапной железистой метаплазии эпителия, приводящей к развитию аденокарциномы пищевода [11; 13]. Несмотря на имеющиеся описания плоскоклеточного рака, развивающегося на фоне ГЭРБ [1; 12], вопрос о роли рефлюкса в патогенезе плоскоклеточного рака пищевода дискутируется. Некоторыми исследователями даже полностью отрицается его влияние [11].

Изучение механизмов развития рака на фоне рубцовых стриктур пищевода, безусловно, имеет большое клиническое значение.

© Аллахвердян А. С., Мазурин В. С., Казанцева И. А.,
Исаков В. А., Титов А. Г.

УДК 616.329-006.61-07:616-001.17

Материалы и методы

Данная работа основана на результатах исследования биопсий и операционных препаратов пищевода 220 больных с рубцовыми стриктурами пищевода, которые лечились и наблюдались в клинике торакальной хирургии МОНИКИ в 1994—2003 гг. Среди них было 62 (28,2%) больных с пептическими и 158 (71,8%) с послеожоговыми стриктурами. Мужчин было 166 (75,5%), женщин — 54 (24,5%). Средний возраст 41,2 года.

Обследование больных обязательно включало рентгено-контрастное исследование пищевода и желудка, эзофаго- (при возможности) и гастроскопию. Исследование желудка в большинстве случаев было затруднено. Этим пациентам, как правило, проводили одно-двукратное бужирование пищевода с использованием бариевой взвеси в большом разведении и водорастворимых контрастных веществ и эндоскопов малого диаметра (5 мм). В комплекс обследования больных включались РКТ и МРТ пищевода и желудка.

Характер проведенного лечения представлен в табл. 1. Резекции пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой желудком выполнены 63 (28,6%) больным. В качестве единственного метода или в сочетании с оперативным пособием 152 (69,1%) пациентам проводилось бужирование. При пептических стриктурах в 17 случаях была выполнена фундопликация. По поводу послеожоговых стриктур 39 больным формировались гастростомы и (или) выполнялись операции, направленные на ликвидацию сочетанного стеноза антрального отдела желудка или привратника (24 пациента).

Для гистологического исследования из операционного материала стенки пищевода и желудка вырезали последовательно 8—10 кусочков, размером от 2×1,5 до 3×2 см, начиная с интактных участков, фиксировали в 10% забуференном формалине и после стандартной проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 5—7 мкм (при необходимости ступен-

чатые) окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону на соединительную ткань.

Результаты и обсуждение

Выявлено 7 случаев развития плоскоклеточного рака на фоне послеожоговой стриктуры и 3 случая развития плоскоклеточного рака на фоне пептической стриктуры. В двух случаях наличие плоскоклеточного рака (по типу веррукозной карциномы) было случайной находкой в препарате резецированного пищевода: у 1 больного, оперированного по поводу послеожоговой стриктуры, и 1 больного с пептической стриктурой. В остальных случаях речь идет о длительно наблюдавшихся больных (табл. 2). Верификация у них была получена при биопсии из зоны стриктуры. Поводом для выполнения биопсии послужило появление или усугубление явлений дисфагии. Резекция пищевода была выполнена 7 из 10 больных.

При длительных сроках, прошедших после ожогов, различий в изменениях стенки пищевода после воздействия щелочей и кислот выявить не удастся. При макроскопическом исследовании в зонах стриктур просвет пищевода составлял от 1—2 до 0,3—0,5 см. При клинической непроходимости пищевода зона стриктуры имела просвет до 0,5 см. Поверхность слизистой в зоне стриктуры в ранние сроки (до 2 лет) была изъязвлена, покрыта грануляциями, в поздние сроки — эпителизирована, но легко травмировалась пищевым комком или при бужировании. Через несколько лет после ожога слизистая была представлена грубыми белесоватыми втяжениями и значительно реже имела ровную блестящую поверхность. Стенка пищевода в зоне стриктуры всегда была резко утолщена и уплотнена. При множественных близко расположенных стриктурах между ними определялся неодинаковой ширины, часто извилистый ход с неровной поверхностью и утолщенными стенками. При стриктурах, расположенных

Т а б л и ц а 1

Распределение больных по группам в зависимости от проведенного лечения

Диагноз	Проведенное лечение					Всего больных
	Хирургическое			Консервативное		
	Резекции пищевода	Фундо- пликации	Гастро- стомы и др.	Бужиро- вание	Лекарст- венное	
Пептические стриктуры	12	17		50		62
в т. ч. с малигнизацией	3					3
Послеожоговые стриктуры	51		39	102	1	158
в т. ч. с малигнизацией	4		2		1	7
Всего	63	17	39	152	1	220
в т. ч. с малигнизацией	7		2		1	10

Таблица 2

Длительность анамнеза до малигнизации

Диагноз	Длительность анамнеза, годы							Всего больных
	<2	2–5	5–10	10–20	20–40	40–50	>50	
Рак на фоне ожоговой стриктуры	1	–	–	3	1	1	1	7
Рак на фоне пептической стриктуры	2	1	–	–	–	–	–	3

на расстоянии, степень расширения пищевода под ними была различной. В ранние сроки в зоне стриктур обнаруживались признаки острого воспаления, принимавшего со временем хронический характер. Ниже стриктуры просвет пищевода был сужен неравномерно. Слизистая оболочка была утолщена, иногда с наличием язв. Стенка пищевода была утолщена в основном за счет рубцовых изменений и меньше из-за гипертрофии мышц.

При гистологическом исследовании рубцовых послеожоговых стриктур пищевода, в том числе и при сочетании с поражением желудка, в сроки от 9 мес до 2 лет нами была выявлена комбинация рубцовых и воспалительных изменений. Так, при сочетанной стриктуре пищевода и антрального отдела желудка в резецированном пищеводе наблюдалось активное хроническое воспаление с наличием крупноочаговых, местами сливающихся инфильтратов из мононуклеаров с преобладанием плазматических клеток (рис. 1, А). Интенсивная воспалительная инфильтрация определялась в зоне рубца с очагами гемосидероза, расположенного под множественными гранулирующими эрозиями и язвами со слабо выраженной регенерацией покровного эпителия по краям.

В случае развития рака пищевода непосредственно в зоне рубцового сужения спустя 40 лет после химического ожога выявлялась распространенная дисплазия многослойного плоского эпителия разной степени тяжести с участками карциномы *in situ* (рис. 1, Б) и мультицентрической инвазией умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака (рис. 1, В). Под эпителием определялся полосовидный «плотный» лимфоцитарный инфильтрат. Обращал на себя внимание резко выраженный ангиоматоз подлежащей ткани рубца с обилием кровеносных сосудов всех отделов микроциркуляторного русла и преобладанием капилляров (рис. 1, Г). Можно предположить, что гиперваскуляризация рубца является косвенным признаком начинающейся малигнизации эпителия. Известно, что раковые клетки выделяют фактор роста сосудов VEGF, активно участвующий в новообразовании сосудов [9].

Несколько иная картина начинающейся малигнизации эпителия наблюдалась при пептической стриктуре пищевода. Область рубцового сужения была представлена клеточно-волокнуистой, умеренно васкуляризованной соединительной тканью (рис. 2, А). На всем протяжении удаленного

отрезка пищевода определялась гиперплазия покровного эпителия с очагами папилломатоза и полосовидной лимфоцитарной инфильтрацией субэпителиальной ткани. На этом фоне появлялись очаги дисплазии легкой степени с базальноклеточной пролиферацией и единичными атипичными митозами, в том числе многополюсным (трехполюсным) митозом (рис. 2, Б). Выявлены также достаточно распространенные изменения эпителия, приближающиеся по морфологии к так называемой веррукозной карциноме, обычно встречающейся в полости рта и гортаноглотке, с характерным гиперкератозом и образованием зубчатых папилломатозных экзофитных выступов в комбинации с пальцевидными акантолитическими погружными разрастаниями эпителия, в которых определяется гиперхромия ядер и повышенная митотическая активность клеток базального слоя (рис. 2, В).

Сходные морфологические изменения отмечены при гистологическом изучении операционного материала больного, оперированного спустя 18 мес после ожога кислотой с развитием рубцовой стриктуры среднегрудного отдела пищевода, сочетавшейся со стенозом привратника. Выявлена распространенная веррукозная гиперплазия многослойного плоского эпителия пищевода в зоне Z-линии, местами сходная с веррукозной карциномой (рис. 2, Г). Эти изменения были расположены значительно ниже рубцовой стриктуры. Рубец в стенке пищевода представлен преимущественно волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством фибробластов и очагами ангиоматоза с наличием скоплений тонкостенных сосудов синусоидного типа.

Развитие плоскоклеточного рака в самой рубцовой стриктуре позволяет поставить под сомнение наличие механизма тормозящего влияния массивных зрелых рубцов на процессы эпителизации [3]. Нельзя исключить, что рубцовая ткань, нарушая нормальную трофику и иммунную регуляцию регенерации эпителия, может приводить к возникновению ее патологии, лежащей в основе последующей атипии эпителия и малигнизации. Об этом свидетельствует и обнаружение нами фигур патологических митозов, являющихся одним из механизмов нарастания анеуплоидии.

Следует подчеркнуть, что рак пищевода был выявлен нами на уровне максимально выраженного рубцового сужения или ниже его. Нами не отмечено ни одного случая развития

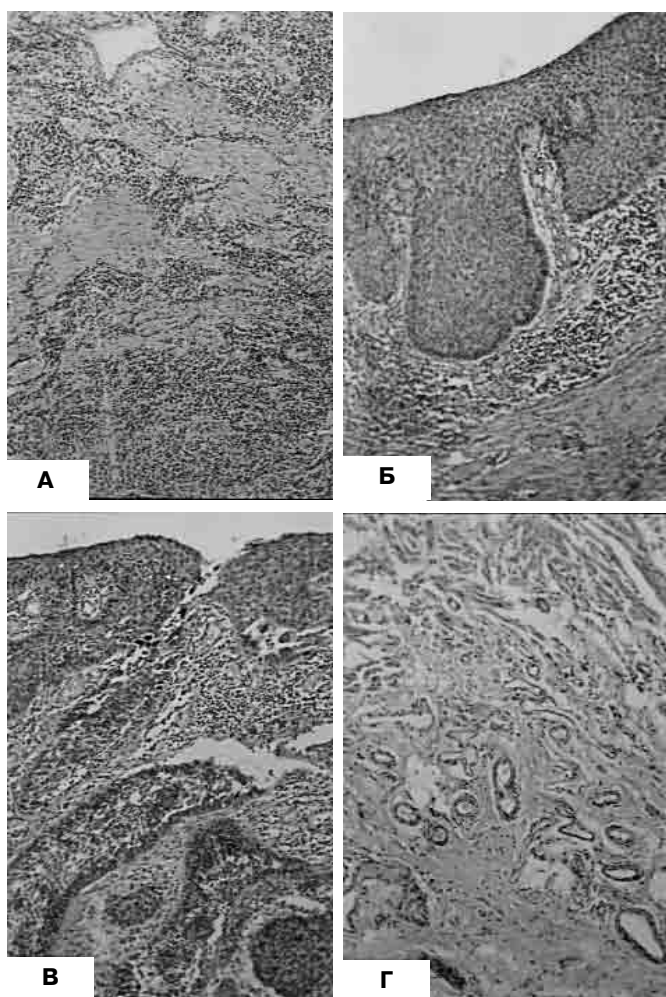


Рисунок 1. Развитие рака в рубцовой стриктуре пищевода.

Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 100$.

А. Крупноочаговые воспалительные инфильтраты в рубце в зоне ожоговой стриктуры пищевода. **Б.** Карцинома in situ на фоне длительно существующей послеожоговой стриктуры. **В.** Мультицентрическая инвазия умереннодифференцированного плоскоклеточного рака на фоне послеожоговой стриктуры. **Г.** Ангиоматоз подслизистого слоя в зоне рубцовой стриктуры пищевода.

рака в супрастенотически расширенном участке пищевода, поэтому и сделать вывод об онкогенной роли застойного хронического эзофагита мы не беремся.

Малигнизация с изменениями эпителия по типу поверхностно распространяющейся веррукозной карциномы при пептической стриктуре и при послеожоговой рубцовой стриктуре пищевода, сопровождавшейся компенсированным стенозом привратника, скорее всего, связана с наличием гастроэзофагеального рефлюкса. В международной периодике нами обнаружено всего 15 описаний веррукозной карциномы пищевода, развивающейся, как правило, на фоне рефлюкс-эзофагита [8; 15], хотя Н. Тајігі с соавт. [15] в своем наблюдении наличие рефлюкса не выявили. Следует отметить, что среди наблюдавшихся нами 158 больных с послеожоговыми стриктурами грыжа пищеводного отверстия диафрагмы вы-

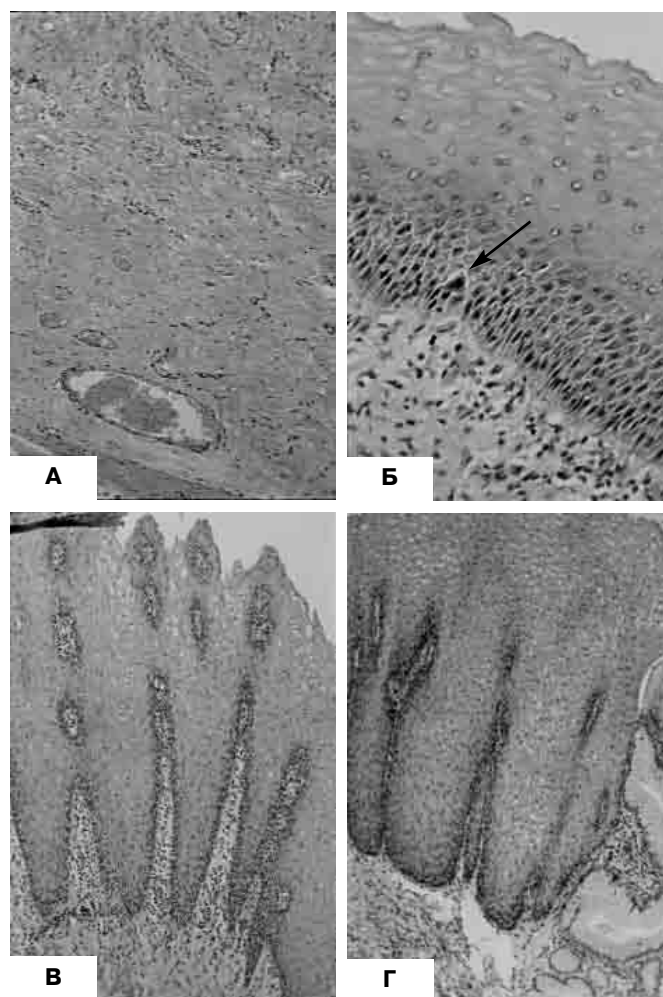


Рисунок 2. Начальные признаки малигнизации эпителия при пептической и послеожоговой стриктурах пищевода.

Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение: А, В, Г $\times 100$; Б $\times 400$.

А. Умеренно васкуляризованная соединительная ткань в зоне пептической стриктуры. **Б.** Дисплазия эпителия пищевода легкой степени с базальноклеточной пролиферацией и единичным многополюсным (трехполюсным) митозом (отмечено стрелкой) у того же больного. **В.** Изменения эпителия по типу веррукозной карциномы (начало малигнизации) в области пептической стриктуры. **Г.** Начало малигнизации при рубцовой стриктуре среднелестного отдела пищевода. Изменения по типу веррукозной карциномы в зоне кардиоэзофагеального перехода.

явлена в 36 (22,8%) случаях; причем у 5 из 7 пациентов с малигнизацией, развившейся на этом фоне. Все это косвенно подтверждает негативную роль рефлюкса желудочного содержимого в пищевод у данной категории больных.

Выводы

Выявлена сходная картина развития начальных форм рака пищевода (веррукозная карцинома) у больного на фоне послеожоговой рубцовой стриктуры с наличием вторичного укорочения пищевода и, как следствие, развитием несостоятельности кардиального жома и гастроэзофагеального реф-

люкса и у больного с пептической стриктурой. Это позволяет сделать вывод о важной роли такого агрессивного для слизистой пищевода повреждающего фактора, как хронический рефлюкс желудочного содержимого, в результате которого снижаются барьерные функции слизистой оболочки пищевода и, конечно, местный тканевой иммунитет, и этот процесс имеет существенное значение в онкогенезе как плоскоклеточного рака, так и аденокарциномы пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов В. А. Толстокишечная пластика при протяженных рубцовых стриктурах пищевода и глотки: Дис... д-ра мед. наук. — Москва, 1991. — 237 с.
2. Оскретков В. И., Трот В. Ф. Особенности рака пищевода, возникшего на фоне рубцовой стриктуры // Актуальные вопросы онкологии. Матер. науч.-практ. конф., посв. 50-летию онкол. сл. Алт. края., Барнаул, 1986. — С. 294—295.
3. Сапожникова М. А. Рубцовые сужения пищевода и их последствия // Грудная хир. — 1974. — №5. — С. 91—97.
4. Скворцов М. Б. Выбор оптимального способа лечения рубцовых сужений пищевода: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 37 с.
5. Черноусов А. Ф., Нарезкин Д. В., Степанкин С. И. и др. Лечение ожоговых стриктур пищевода, сочетающихся с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. — Иркутск, 1988. — Ч. 1. — С. 115—117.
6. Blesa E., Moreno C., Alaminos M. et al. Severe caustic injuries of the esophagus: when to replace the esophagus // Cir. Pediatr. — 2001. — N 1. — P. 34—7.
7. Davids P. H., Bartelsman J. F., Tilanus H. W. et al. Consequences of caustic damage of the esophagus // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2001. — N 145 (44). — P. 2105—2108.
8. Ereno C., Lopez J. I., Loizate A. et al. Verrucous carcinoma of the esophagus // Endoscopy. — 2001. — N 33(3). — P. 297.
9. Kato H., Yoshikawa M., Miyazaki T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) in esophageal squamous cell carcinoma // Anticancer Res. — 2002. — N 22 (6C). — P. 3977—3984.
10. Kim Y. T., Sung S. W., Kim J. H. Is it necessary to resect the diseased esophagus in performing reconstruction for corrosive esophageal stricture? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2001. — N 20 (1). — P. 1—6.
11. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A. et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. — 1999. — N 340 (11). — P. 825—831.
12. Ribet M. E., Mensier E. A. Reflux esophagitis and carcinoma // Surg. Gynecol. Obstet. — 1992. — N 175 (2). — P. 121—125.
13. Spechler S. J. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: pathogenesis, diagnosis, and therapy // Med. Clin. North Am. — 2002. — N 86 (6). — P. 1423—1445.
14. Teleky L. Lye burns of the esophagus (Die laugenveratzungen der speiserohre) // Z. Heilk. — 1904. — N 5. — P. 156—167.
15. Tajiri H., Muto M., Boku N. et al. Verrucous carcinoma of the esophagus completely resected by endoscopy // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — N 95 (4). — P. 1076—1077.

Поступила 13.07.2003

A. S. Allakhverdyan, V. S. Mazurin, I. A. Kazantseva, V. A. Isakov, A. G. Titov

SOME CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF SQUAMOUS-CELL CARCINOMA AGAINST THE BACKGROUND OF POSTBURN AND PEPTIC ESOPHAGEAL STRICTURES

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

The study is based on biopsy and surgical esophagus specimens from 220 patients: 62 (28.2%) with peptic and 158 (71.8%) with postburn strictures. Resection of the stomach with single-step intrapleural gastric plasty was performed in 62 (28.2%) patients; 152 (69.1%) patients underwent bouginage as a single modality or in combination with surgical operation.

There were 7 cases with squamous-cell carcinoma against the background of postburn strictures and 3 cases with squamous-cell carcinoma against the background of peptic strictures. Two patients presented with early esophageal cancer (verrucous carcinoma): in 1 patient with a postburn stricture and in 1 patient with a peptic stricture. Our data suggest that chronic gastroesophageal reflux should play an important role in development of esophageal cancer.

Key words: corrosive stricture, esophagus, squamous-cell carcinoma, verrucous carcinoma.