

# РАК ПИЩЕВОДА

УДК 616.329-006-036.3-08

*М. И. Давыдов, Б. К. Поддубный, Ю. П. Кувшинов,  
И. С. Стилиди, А. Ю. Дыхно, О. А. Малихова, О. В. Чистякова,  
В. Н. Богатырев, Т. И. Захарова, Н. Л. Мацнева*

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

*РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*

Пищевод Барретта (ПБ) представляет собой приобретенный синдром, характеризующийся замещением плоскоклеточного эпителия пищевода, встречающегося в норме, железистым (столбчатым). Диагноз считается установленным, когда зона плоскоклеточно-железистого перехода определяется эндоскопически на 3 см выше зоны пищеводно-желудочного соединения, а биопсия слизистой в этой 3-сантиметровой зоне выявляет железистый эпителий.

Аденокарциному из железистых клеток пищевода впервые обнаружил К. Ortmann в 1901 г. [30]. N. R. Barrett [6] в 1950 г. опубликовал научный обзор, в котором утверждал, что присутствие железистых клеток в пищеводе обусловлено ничем иным, как наследственным укорочением пищевода и транслокацией части желудка в грудную полость, отвергая тем самым концепцию железистой метаплазии слизистой пищевода. Впоследствии N. R. Barrett изменил свою точку зрения. В 1953 г. P. R. Allison и A. S. Johnstone [1] доказали возможность присутствия железистого эпителия в нижнегрудном отделе пищевода. Были также высказаны предположения о связи метаплазии и формирования железистого сегмента пищевода с длительно существующим желудочно-пищеводным рефлюксом и воздействием кислого желудочного содержимого на слизистую пищевода.

Клиническое значение ПБ заключается в том, что он является предрасполагающим фактором к развитию язв и стриктур пищевода и, самое главное, является моделью перехода предопухолевого поражения в злокачественную опухоль. R. H. Adler [2] впервые указал на тот факт, что у пациентов с ПБ повышен риск аденокарциномы пищевода. Данные S. J. Spechler подтверждают это: развитие рака пищевода у пациентов с ПБ в 30–40 раз выше, чем в популяции. У 10–20% пациентов с хроническим желудочно-пищеводным рефлюксом впоследствии развивается аденокарцинома Барретта. Почти все аденокарциномы пищевода и более половины аденокарцином пищеводно-желудочного перехода развиваются из ПБ [33].

© Давыдов М. И., Поддубный Б. К., Кувшинов Ю. П., Стилиди И. С., Дыхно А. Ю., Малихова О. А., Чистякова О. В., Богатырев В. Н., Захарова Т. И., Мацнева Н. Л., 2003

В США аденокарцинома Барретта характеризуется самыми бурными темпами прироста распространенности по сравнению с другими злокачественными новообразованиями. Хотя аденокарцинома пищевода составляет лишь 17% всех случаев рака пищевода, в США с 1976 по 1987 г. частота ее возникновения у белых мужчин увеличилась на 100%.

Почти половина пациентов с аденокарциномой Барретта не имеет в анамнезе указаний на употребление алкоголя и курение. Между тем эти вредные привычки отмечаются у 80% пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. В отличие от аденокарциномы дистального отдела желудка на риск возникновения аденокарциномы Барретта не влияет инфекция, вызываемая *Helicobacter pylori* [23].

Значимую роль в развитии аденокарциномы Барретта играют мутации, которые ведут к генетической нестабильности, активации онкогенеза и подавлению функции генов-супрессоров опухолевого роста. Количественное определение иммуногистохимическим методом комбинации маркеров клеточной пролиферации p53 и Ki67 позволяет более достоверно, чем при световой микроскопии, дифференцировать различные степени дисплазии ПБ. Дисплазия высокой степени (HGD) свидетельствует о высоком риске развития или наличии скрытой аденокарциномы (38–50% случаев), что оправдывает выполнение профилактической эзофагэктомии. По данным W. Polkowski [31], возрастание генетических aberrаций (аккумуляция p53) и пролиферативной активности (экспрессия Ki67) коррелирует с нарастанием тяжести дисплазии. В этом исследовании приняли участие 20 пациентов с аденокарциномой Барретта и 5 больных с ПБ с дисплазией высокой степени.

J. F. Flejou [17] исследовал прогностическую значимость онкогенов K-ras и p53 у 28 пациентов с аденокарциномой Барретта. Автор показал, что экспрессия K-ras не влияет на прогноз при этом заболевании. Напротив, в 25 случаях при иммуногистохимическом исследовании выявлена гиперэкспрессия гена p53, что позволило автору сделать вывод о важной роли этого онкогена в малигнизации ПБ. Автор высказал интересное предположение о некотором сходстве ПБ и язвенного колита. Оба заболевания характеризуются хроническим воспалением слизистой, многоступенчатым развитием мета- и диспластических изменений и высоким риском возникновения аденокарциномы. Генетически язвенный колит, осложненный раком толстой кишки, и аденокарцинома Барретта имеют сходство в небольшом количестве мутаций K-ras и ранних и частых мутациях онкогена p53. P. L. Blount [7] исследовал 13 образцов аденокарциномы, возникшей на фоне пищевода Барретта, и выявил, что в 12 из них имелись делеции аллельных генов 17p. В 8 из 13 случаев отмечена гиперэкспрессия p53. A. S. Casson [13] отметил мутации p53 у 4 из 7 пациентов с аденокарциномой Барретта. Экспрессия p21 и p53 увеличивается прямо пропорционально увеличению тяжести дисплазии ПБ. Эти гены играют важную роль в регуляции пролиферации и апоптоза. По мере нарастания тяжести дисплазии увеличивается экспрессия p16, p21, p27, Ki67 и снижается экспрессия E-кадгерина [5]. Роль генетических изменений в патогенезе аденокарциномы Барретта пока

окончательно не установлена из-за небольшого количества исследованного клинического материала.

Предрасполагающими факторами к развитию аденокарциномы Барретта являются грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и хронический гастроэзофагеальный рефлюкс. Гастроэзофагеальный рефлюкс связан с нарушением моторики пищевода и желудка, слабостью нижнего пищеводного сфинктера и задержкой эвакуации желудочного содержимого. Следствием этого является патологический заброс желудочного сока с низким рН и желчи в нижнегрудной отдел пищевода и развитие кишечной метаплазии. Как уже было отмечено, ПБ представляет собой яркую модель перехода предопухолевого поражения в злокачественную опухоль. Дисплазия рассматривается как фактор риска трансформации железистого сегмента ПБ. Выявление дисплазии высокой и низкой степени позволяет выделить группу пациентов с наибольшим риском аденокарциномы. По данным J. Dent (1991), из 50 пациентов с ПБ с дисплазией высокой степени, проходивших регулярное эндоскопическое обследование в течение 5 лет, у 32% развилась аденокарцинома [22]. Помимо дисплазии в развитии аденокарциномы Барретта играют роль протяженность железистого сегмента и тяжесть пептического эзофагита. Так, C. S. Robertson [34] считает, что риск развития аденокарциномы особенно высок у пациентов с длиной железистого сегмента более 8 см. По данным W. Nameetman [22], переход от метаплазии к дисплазии низкой степени занимает от 1 до 8 лет, а от дисплазии низкой степени к дисплазии высокой степени — от 1 до 2 лет.

Более чем у 60% пациентов с ПБ имеется гастроэзофагеальный рефлюкс длительностью от 1 мес до 40 лет. По данным I. A. Harle (1995), у 36% пациентов наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения, у 64% — дисфагия, у 60% — грыжа пищеводного отверстия диафрагмы.

При морфологическом исследовании аденокарциномы Барретта следует дифференцировать с доброкачественными язвами пищевода, плоскоклеточным раком и эндокринной аденокарциномой. Наиболее сложна дифференциальная диагностика аденокарциномы Барретта и аденокарциномы кардии желудка, а также разных степеней дисплазии ПБ.

Исходя из вышесказанного можно наметить следующие задачи диагностики ПБ:

- 1) выявление ПБ, т. е. участков интестинальной метаплазии, замещающих нормальный плоский эпителий пищевода;
- 2) обнаружение участков дисплазии и точное определение ее степени;
- 3) выявление на фоне дисплазии высокой степени очагов аденокарциномы на максимально ранней стадии.

Наиболее информативным методом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала [43]. Визуально можно выделить 3 типа ПБ:

- 1) короткий — протяженностью менее 3 см;
- 2) средний — протяженностью 3—5 см;
- 3) длинный — протяженностью более 5 см.

При стандартном эндоскопическом исследовании поставить диагноз ПБ можно далеко не во всех случаях. Обычно приходится ориентироваться на косвенные признаки: наличие грыжи пищеводного отдела диафрагмы, укорочение пищевода, желудочно-пищеводный рефлюкс, пептический эзофагит.

Кишечная метаплазия, являющаяся морфологическим субстратом ПБ, дисплазия и даже ранняя стадия аденокарциномы пищевода при стандартном эндоскопическом исследовании обычно расцениваются как воспалительные изменения. В настоящее время проводятся активные исследования по разработке уточняющих методов диагностики ПБ, направленные на оптимизацию оценки и трактовки визуальной картины, а также выбора участков для прицельной биопсии. Можно выделить три направления этих исследований:

- 1) внедрение хромоскопии с использованием витальных красителей;
- 2) применение электронных эндоскопов с многократным (в 40—150 раз) увеличением изображения, позволяющих приблизить эндоскопическое исследование к микроскопии или «оптической биопсии»;
- 3) разработка методов, основанных на выявлении особенностей патологически измененных тканей (оптическая когерентная томография (ОКТ) и люминесцентная эндоскопия).

Применение витальных красителей позволяет визуализировать патологические очаги для их дальнейшего целенаправленного изучения. Чаще всего с этой целью используются раствор Люголя и метиленовый синий. Раствор Люголя относится к группе абсорбционных красителей, тропных к гликогенсодержащим клеткам плоского неороговевшего эпителия. Нормальная слизистая оболочка пищевода сразу после воздействия красителя окрашивается в темно-коричневый цвет. Цилиндрический эпителий, участки дисплазии, опухоли, воспалительные изменения, а также рубцы остаются неокрашенными [11; 36]. Таким образом, улучшается визуальная граница между плоским и метаплазированным эпителием. Применение раствора Люголя повышает точность эндоскопического диагноза ПБ до 92% [43]. Наши данные подтверждают эффективность использования раствора Люголя в диагностике ПБ. Хромозофагоскопия была выполнена 43 пациентам, после чего произведена прицельная биопсия неокрашенных участков слизистой выше кардиоэзофагеального перехода. По данным морфологического исследования точность метода составила 81%.

Однако раствор Люголя не является специфическим красителем для выявления кишечной метаплазии и дисплазии при ПБ, поскольку неокрашенными остаются все патологически измененные участки, лишенные плоского эпителия, и эндоскописту приходится производить множественную биопсию из различных участков практически наугад.

Доктор B. J. Reed (США) разработал протокол эндоскопического исследования пациентов с ПБ, включающий биопсию, цитологическое исследование и проточную цитометрию для определения содержания ДНК в железистом эпителии. Эндоскопист выполняет последовательную биопсию слизистой железистого сегмента Барретта из 4 разных квадрантов с интервалом в 2 см, начиная от верхнего края желудочных складок. Все биоптаты помещаются в различные емкости и тщательно маркируются. Следует отметить, что это исследование является достаточно трудоемким, продолжительным и доставляет пациенту значительные неудобства.

Метиленовый синий — другой витальный краситель, используемый для окраски пищевода. Его раствор хорошо абсорбируется клетками цилиндрического эпителия и не абсорбируется нормальной слизистой пищевода. М. I. Canto и соавт. первыми оценили эффективность метиленового синего при диагностике кишечной метаплазии у пациентов с ПБ. Они исследовали 551 биоптат от 47 пациентов с верифицированным ПБ и 48 биоптатов после операций по поводу ПБ, дисплазии и ранней формы аденокарциномы пищевода. Точность метода *in vivo* и *ex vivo* составила 95 и 97% соответственно [12].

Однако в последних публикациях [26; 27; 32; 42] ученые Великобритании и Германии показали, что использование метиленового синего в диагностике кишечной метаплазии при ПБ нечувствительно и неспецифично и увеличивает время эндоскопического исследования, что вызывает большой дискомфорт у пациента. Несмотря на это, авторы считают дальнейшее изучение эффективности данного красителя в диагностике кишечной метаплазии при ПБ необходимым, так как в их исследовании было включено немного пациентов.

Нами также была предпринята попытка оценить эффективность 0,5% раствора метиленового синего для выявления кишечной метаплазии при ПБ. Обследовано 13 пациентов с подозрением на ПБ. Применение метиленового синего позволило диагностировать дисплазию (в 3 случаях низкой и в 2 случаях высокой степени). Мы заметили, что участки дисплазии отличаются от окружающей слизистой неоднородной структурой, нарушением сосудистого рисунка, неоднородным рельефом. Необходимо продолжить изучение метиленового синего в диагностике кишечной метаплазии при ПБ, так как число обследованных пациентов было слишком мало, чтобы сделать однозначный вывод о чувствительности и специфичности метода.

В 1998 г. M. Guelrud и I. Netter [18] сообщили о применении 1,5% раствора уксусной кислоты для выявления цилиндрического эпителия в стенке пищевода. Действие уксусной кислоты основано на денатурации цитоплазматических белков, которая проявляется временной гиперемией в очагах цилиндрического эпителия. Плоскоклеточный эпителий при этом не меняется. В дальнейших исследованиях эти же авторы [19] показали, что использование раствора уксусной кислоты в комбинации с применением эндоскопов с 40-кратным увеличением повышает точность диагностики кишечной метаплазии. Они обследовали 49 пациентов с предварительно диагностированным коротким сегментом ПБ без дисплазии. Сначала выполнялось стандартное эндоскопическое исследование, затем эндоскопия с увеличением, после которой на слизистую распылялся раствор уксусной кислоты. Авторы выделили 4 типа рисунка слизистой:

I — круглый, характерный для нормальной слизистой пищевода;

II — ретикулярный, характерный для свода желудка;

III — villous, характерный для кардиального отдела желудка;

IV — выступающий, характерный для цилиндрического эпителия в пищеводе.

Частота выявления кишечной метаплазии на участках с различным типом рисунка слизистой была следующей: I — 0%; II — 11%; III — 87%; IV — 100%. Таким образом, эндоскопия с увеличением в сочетании с обработкой слизистой оболочки

раствором уксусной кислоты позволяет с высокой точностью визуализировать эндоскопический рисунок, характерный для участков кишечной метаплазии, подтверждающих диагноз ПБ.

Мы обследовали 32 пациентов с использованием эндоскопа с увеличением Exega X GIF 160 и 1% раствора уксусной кислоты. Раствор распылялся через катетер на 2 см выше пищеводно-желудочного соединения. Цель исследования состояла в выявлении характерных визуальных признаков, присущих различным видам железистого эпителия в зависимости от его локализации, а также выявление и описание характерной картины участков кишечной метаплазии. В первые 2 мин после обработки уксусной кислотой слизистая оболочка пищевода становилась белесой, а желудочный эпителий ярко-красным. Нами выявлено 4 различных типа рисунка слизистой оболочки:

1-й тип соответствует плоскому эпителию пищевода и выглядит как овальные белесые рисовые зерна на фоне тонких извитых сосудов;

2-й тип — церебральный — соответствует слизистой кардиального отдела желудка и похож на мозговые извилины;

3-й тип — круглый — характерен для слизистой свода желудка;

4-й тип — villous — немного толще, чем окружающая нормальная слизистая, характерен для ПБ.

После гистологического исследования при 4-м типе рисунка слизистой в 98% случаях был диагностирован ПБ. В 7 случаях мы выявили дисплазию низкой, а в 4 — высокой степени.

Таким образом, эндоскопия с увеличением в сочетании с применением витальных красителей, несомненно, является очень информативной, так как дает возможность проводить уточняющую визуальную диагностику ПБ, выявляя участки метаплазированного эпителия. В перспективе это исследование может использоваться для обнаружения участков дисплазии и очагов аденокарциномы («оптическая биопсия») с последующей прицельной биопсией и морфологическим подтверждением диагноза. Это позволит значительно повысить эффективность ранней диагностики рака на фоне ПБ.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование в зависимости от частотных характеристик датчиков позволяет определить послойную структуру пищевода. При наличии ПБ оно выявляет утолщение слизистой. Это исследование наиболее информативно для определения глубины инвазии при раке, развившемся в участках метаплазированного эпителия, что является определяющим в выборе тактики лечения [35].

Несомненный интерес представляют такие перспективные методы диагностики ПБ, как ОКТ и люминесцентная эндоскопия. ОКТ — это методика получения изображения на основании оптической неоднородности тканей. Она принципиально схожа с ультразвуковой томографией. Однако при ОКТ используется не ультразвук, а низкоинтенсивное инфракрасное излучение с длиной волны 750—1300 нм. Это дает возможность получать изображение поперечного сечения слизистой оболочки с разрешающей способностью от 1 до 15 мкм. В качестве излучателя и воспринимающего

устройства используется многоканальный зонд малого диаметра, проводимый через биопсийный канал эндоскопа.

ОКТ позволяет в режиме реального времени получать прижизненные оптические изображения внутренней структуры стенки органа с пространственным разрешением на уровне клеточных слоев, то есть является своеобразным методом «оптической биопсии» [8; 24; 28; 41]. Ряд авторов [25] изучил с помощью ОКТ архитектуру стенки пищевода в норме и при различных патологических состояниях, а затем сопоставили полученные изображения с результатами биопсии, произведенной из тех же участков. Их данные, а также данные других авторов [28; 37] доказывают, что ОКТ позволяет дифференцировать нормальную слизистую пищевода, покрытую плоским эпителием, и метаплазированный эпителий при ПБ. Сопоставление данных оптической и морфологической диагностики ПБ продемонстрировало высокую частоту их совпадения, что позволяет говорить о возможности использования ОКТ для скрининга, а также контроля за удалением патологических участков при эндоскопических вмешательствах (фотодинамическая терапия, лазерная деструкция и др.) [16].

В последнее время появились сообщения о возможности диагностики ПБ методом флюоресцентной эндоскопии. При этом исследовании определяются свечение и спектральные характеристики эндогенных флюорофоров (порфирины и др.) и вводимых в организм экзогенных фотосенсибилизаторов (производные гематопорфирина, 5-аминолевулиновая кислота), концентрация которых в опухолевой ткани выше, чем в нормальной [10; 38]. G. Bourg-Hesky и соавт. [10] представили результаты эндоскопической аутофлюоресцентной спектроскопии у 24 пациентов с ПБ без дисплазии, с дисплазией высокой степени и внутрислизистой аденокарциномой, диагностированными при морфологическом исследовании биопсийного материала. Было показано, что спектральные характеристики нормальной слизистой пищевода и метаплазированного интестинального эпителия были сходными и отличались от таковых при дисплазии высокой степени и внутрислизистом раке. По мнению авторов, метод может использоваться для выявления участков дисплазии высокой степени и рака пищевода, его чувствительность и специфичность составляют 86 и 95% соответственно.

По данным J. Haringsma и соавт. [21], чувствительность флюоресцентной эндоскопии при выявлении дисплазии низкой степени у больных с ПБ низка. Об успешном использовании флюоресцентной спектроскопии с экзогенным сенсибилизатором (5-аминолевулиновая кислота) в диагностике дисплазии высокой степени при ПБ сообщают S. Brand и соавт. [9].

J. Dent (США) [15] предложил следующий алгоритм скрининга, диагностики и лечения аденокарциномы Барретта. Кандидатами для эндоскопического исследования с биопсией являются пациенты в возрасте старше 40 лет с желудочно-пищеводным рефлюксом длительностью более 5 лет. После обследования при выявлении ПБ пациенты делятся на 3 группы:

- 1) без дисплазии;
- 2) с дисплазией низкой степени;
- 3) с дисплазией высокой степени.

Пациентам 1-й группы эндоскопическое обследование с биопсией проводится каждые 2 года.

Пациентам, у которых в сегменте ПБ выявлена дисплазия, выполняют морфологическое исследование, проточную цитометрию и определяют экспрессию p53. Это позволяет различить дисплазию низкой и высокой степени. Пациентам с дисплазией низкой степени показана медикаментозная терапия. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни традиционно применяют H<sub>2</sub>-блокаторы самостоятельно или в комбинации с прокинетиками и слизистоблакивающими средствами. Однако, по данным последних исследований, при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни более эффективны препараты с более выраженными антисекреторными свойствами из группы ингибиторов H-K-АТФ-азы или водородной помпы (proton-pump inhibitors, PPI) [20]. Наиболее известно исследование Sampliner и соавт. (1990), в котором доказана низкая эффективность длительного применения H<sub>2</sub>-блокаторов при ПБ. Только у 4 из 67 пациентов после 3 лет лечения сегмент столбчатого эпителия уменьшился на 1 см. Одной из основных причин неэффективности H<sub>2</sub>-блокаторов при ПБ является высокая секреция соляной кислоты, а также то, что препараты данной группы неспособны повысить pH в пищеводе до физиологического уровня. Более высокая эффективность ингибиторов H-K-АТФ-азы при заболеваниях пищевода, связанных с повышенной кислотностью, отмечается многими авторами. Доказаны преимущества этих препаратов при рефлюкс-эзофагите, осложненном эрозиями и стриктурами, а также при гастринеме — заболеваниях, при которых H<sub>2</sub>-блокаторы неэффективны [29]. По данным J. P. Galmiche [20], при лечении омепразолом в дозе 40 мг в сутки в течение 4 лет у 17 пациентов с ПБ достигнута полная регрессия метаплазии и восстановлен плоский эпителий в нижнем сегменте пищевода.

Таким образом, пациентам 2-й группы следует назначать ингибиторы H-K-АТФ-азы — омепразол или лансопрозол — в дозе 20 мг/сут в течение 12 нед. При повторной биопсии, которая проводится через 1 мес после завершения медикаментозного лечения, выполняют проточную цитометрию (определение содержания ДНК, анеуплоидии, содержания клеток в S- и G2+M-фазах клеточного цикла). Если дисплазия низкой степени определяется повторно, эзофагогастроскопию с гистологическим и цитологическим исследованием повторяют через 6 мес. При дальнейшем сохранении дисплазии низкой степени показано наблюдение гастроэнтеролога и эзофагогастроскопия каждые 6 мес.

Пациентам 3-й группы повторяют биопсию в течение 1 мес и проводят проточную цитометрию для определения содержания ДНК, пloidности и пролиферативной активности клеток. Если при этом выявляется дисплазия низкой степени, проводят лазерную коагуляцию участков метаплазии. Если подтверждается диагноз дисплазии высокой степени, а участок поражения не более 1 см, применяют эндоскопические методы лечения, включая эндоскопическую резекцию слизистой, лазерную коагуляцию и фотодинамическую терапию.

Хирургическое лечение больных с ПБ с дисплазией высокой степени и аденокарциномы на фоне ПБ является вполне обоснованным. Согласно данным разных клиник, занимающихся лечением больных с ПБ, а также алгоритму

лечения, представленного в научном протоколе «Диагностика и лечение больных с пищеводом Барретта», хирургическое лечение показано пациентам с ПБ с дисплазией высокой степени, если участок поражения больше 1 см. Адекватным объемом операции является стандартная резекция нижнегрудного отдела пищевода и кардиального отдела желудка с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в левой плевральной полости из левостороннего торакоабдоминального доступа.

Целесообразность применения хирургического пособия при лечении пациентов с ПБ с дисплазией высокой степени показывает исследование D. S. Schrupp и соавт. [39], проведенное в отделении торакальной и сердечно-сосудистой хирургии M. D. Anderson Cancer Center (США). Девятнадцать пациентам с предоперационным гистологическим диагнозом ПБ с дисплазией высокой степени проведена эзофагэктомия. Выполнялась одна из трех принятых в данной клинике операций: 1) трансторакальная эзофагэктомия (лапаротомия и торакотомия справа); 2) транسخиатальная эзофагэктомия (лапаротомия и формирование анастомоза на шее слева); 3) тотальная торакальная эзофагэктомия (лапаротомия, формирование анастомоза на шее слева, торакотомия справа для эзофагэктомии). Патоморфологическое исследование выявило у 74% пациентов инвазивную аденокарциному, у 15,8% — аденокарциному T2N1M0, IIb стадии. Таким образом, из-за высокого риска инвазивной аденокарциномы эзофагэктомия является методом выбора при ПБ с дисплазией высокой степени. Пятилетняя выживаемость, по данным этого исследования, составила более 76,5%, летальность 3—6%.

Хирургическое торакальное отделение РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН располагает наблюдением хирургического лечения пациента с предоперационным диагнозом полипоз среднегрудного отдела пищевода на фоне ПБ с дисплазией высокой степени. Оно доказывает обоснованность хирургического лечения пациентов этой группы. На основании неоднократных хромоэзофагогастроскопий с цитологическими и гистологическими исследованиями и эзофагографии у данного больного была выявлена дисплазия высокой степени в сегменте ПБ длиной 6 см. Ультрасонография, обязательная, на наш взгляд, для определения глубины инвазии, выявила отсутствие разделяющего слоя между слизистой и подслизистой оболочкой в пищеводе и наличие увеличенных гипэзохогенных периезофагеальных лимфатических узлов (T1N1M0). На основании этих данных пациенту была предложена субтотальная резекция грудного отдела пищевода с одномоментной пластикой широким стеблем желудка и формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости (операция типа Льюиса). Патоморфологическое исследование операционного материала выявило в одном из участков дисплазии высокой степени фокус рака *in situ*, а в лимфатических узлах — картину реактивной гиперплазии (TisN0M0, 0 стадия). Таким образом, хирургическое лечение данного пациента было своевременным.

Пациентам, у которых выявлена аденокарцинома на фоне ПБ в первую очередь необходимо провести эндоскопическое ультразвуковое исследование с целью определения глубины инвазии опухоли и вовлечения регионарных лимфатических узлов. По данным A. Scottinotis и соавт. [35], чувствительность и специфичность данного метода составляет 100% при

определении глубины инвазии и 94% при диагностике поражения регионарных лимфатических узлов.

При поражении только подслизистого слоя или поражении в пределах слизистой более 1 см по протяженности и инфильтративной форме роста показана резекция грудного отдела пищевода и кардиального отдела желудка с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости с расширенной лимфодиссекцией (операция типа Льюиса).

Крайне интересным представляется исследование, сравнивающее результаты хирургического лечения аденокарциномы пищевода, связанной и не связанной с ПБ, и аденокарциномы кардии, выполненное J. M. Collard [14] в отделении хирургии Louvain Medical School (Бельгия). За период с 1984 по 1995 г. хирургическое лечение в объеме резекции пищевода или эзофагэктомии проведено 45 больным с аденокарциномой пищевода на фоне ПБ, 9 больным с ПБ с дисплазией высокой степени и 81 пациенту с аденокарциномой, не связанной с ПБ. Критерием развития аденокарциномы на фоне ПБ послужило наличие метаплазированного эпителия вокруг опухоли при микроскопическом исследовании удаленного материала. В отсутствие метаплазии опухоль считалась не связанной с ПБ. Авторы пришли к следующим выводам.

1. Методом выбора у пациентов с аденокарциномой на фоне ПБ является субтотальная эзофагэктомия. При аденокарциноме, не связанной с ПБ (возникающей в зоне пищеводно-желудочного перехода), как правило, выполняется дистальная эзофагэктомия. При наличии опухолевой инвазии в краях резекции (10,8% случаев) объем операции расширяется до субтотальной эзофагэктомии, комбинированной с проксимальной или дистальной гастрэктомией и колопластикой.

2. В целом прогноз при аденокарциноме на фоне ПБ лучше, чем при аденокарциноме, не связанной с ПБ. У пациентов 1-й группы обычно наблюдается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, поэтому им чаще проводится эндоскопическое исследование, что повышает вероятность выявления ПБ с дисплазией или бессимптомной опухоли.

3. Дисплазия высокой степени свидетельствует о высоком риске аденокарциномы пищевода. При морфологическом исследовании операционного материала на 3 случая дисплазии высокой степени приходится 1 случай инвазивной аденокарциномы. Авторы считают, что агрессивный хирургический подход в лечении ПБ с дисплазией высокой степени, а именно — радикальная эзофагэктомия, может обеспечить высокую продолжительность жизни.

4. Радикальное вмешательство подразумевает расширенную лимфодиссекцию в верхнем этаже брюшной полости и в нижнем средостении. Это улучшает 5-летнюю выживаемость даже при поражении нескольких регионарных лимфоузлов.

5. Пациенты с аденокарциномой на фоне ПБ, в отличие от пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, выглядят менее ослабленными. Это отражается на более высокой 5-летней выживаемости (55,6 и 35,3% соответственно).

С 2000 г. в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проводится научный протокол «Диагностика и лечение больных

с пищеводом Барретта». За это время хирургическое лечение в объеме операции типа Льюиса было выполнено 3 пациентам, у которых на момент обращения в РОНЦ была выявлена аденокарцинома пищевода на фоне ПБ. Протяженность опухоли в сегменте ПБ составила в среднем 4–5 см.

Во всех 3 случаях была выявлена инфильтрация опухолью окружающей клетчатки с различным спектром метастазирования в нижне- (№110) и среднегрудные (№108), параэзофагеальные, диафрагмальные (№111), правые паракардиальные (№1) лимфоузлы, лимфоузлы малого сальника (№3), левой желудочной артерии (№7), общей печеночной артерии (№8), чревного ствола (№9), селезеночной артерии (№11), а также в парааортальные (№16) лимфоузлы. Патоморфологическое исследование выявило во всех 3 наблюдениях умереннодифференцированную аденокарциному с очаговой плоскоклеточной метаплазией, что, учитывая эндоскопическую картину и клинико-морфологические данные, позволяет говорить о том, что первичная опухоль локализовалась именно в пищеводе, а не в проксимальном отделе желудка.

Вопрос о первичной локализации опухоли (пищевод или желудок) по-прежнему остается дискуссионным, так как в последнее десятилетие в западных странах отмечен значительный рост заболеваемости опухолями проксимального отдела желудка с переходом на нижнегрудной отдел пищевода. Значимость и актуальность этой проблемы обусловлена еще и вариабельностью операционных доступов и объемов операций при этой патологии.

В 1997 г. экспертами Международной ассоциации по изучению рака желудка (IGSA) и Международного общества по заболеваниям пищевода (ISDE) на согласительной конференции была принята классификация опухолей пищеводно-желудочного перехода. Она предложена проф. R. Siewert [40], являвшимся в то время председателем IGSA и возглавлявшим хирургическую клинику Мюнхенского технологического университета. I тип опухолей этой зоны представлен аденокарциномой нижнегрудного отдела пищевода, которая, как правило, возникает на фоне ПБ, и инфильтрирует зону пищеводно-желудочного перехода сверху вниз (distal esophageal carcinoma, type I, 5–1 см выше Z-линии).

К II типу относятся опухоли пищеводно-желудочного перехода, возникающие из эпителия кардии или из метаплазированного эпителия зоны пищеводно-желудочного перехода (cardia carcinoma, type II, 1–Z–2 см).

К III типу относятся опухоли, исходящие из субкардиальной части желудка и инфильтрирующие зону пищеводно-желудочного перехода и дистальную часть нижнегрудного отдела пищевода снизу вверх (subcardial fundic carcinoma, type III, 2–5 см ниже Z-линии).

В заключение хотелось бы отметить, что предложенные методики эндоскопического исследования с тщательной визуальной оценкой минимальных изменений слизистой оболочки пищевода с последующим применением витальных красителей и прицельной биопсией должны улучшить диагностику ПБ и аденокарциномы пищевода ранних стадий. Описанные терапевтические, эндоскопические и хирургические методы эффективны при предраковых изменениях и раке пищевода, развившемся на фоне ПБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allison P. R., Johnstone A. S. The oesophagus lined with gastric mucous membrane // Thorax. — 1953. — Vol. 8. — P. 87–101.
2. Adler R. H. The lower esophagus lined by columnar epithelium: its association with hiatal hernia, ulcer structure and tumor // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1963. — Vol. 45. — P. 13–18.
3. Atkinson M. BE: To screen or not to screen // Gut. — 1989. — Vol. 30 — P. 2–5.
4. Altorki N. K., Skinner D. B. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus // Semin. Surg. — 1990. — Vol. 6. — P. 274.
5. Arber N., Umansky P. Cell cycle abnormalities are reduced in Barrett's esophagus (BE) patients taking PPI // Thorax. — 1993. — Vol. 23. — P. 17–24.
6. Barrett N. R. Chronic peptic ulcer of the esophagus and esophagitis // Brit. J. Surg. — 1950. — Vol. 38. — P. 175–182.
7. Blount P. L. 17 allelic losses in diploid cells of patients with Barrett's esophagus who develop aneuploidy // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 2292.
8. Brand S., Poneros J. M., Bouma B. E. et al. Optical coherence tomography in the gastrointestinal tract // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 796–803.
9. Brand S., Wang T. D., Shomacker K. T. et al. Diagnosis of high-grade dysplasia in Barrett's Esophagus using 5-aminolevulinic acid // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. A418.
10. Bourg-Hesky G., Blais J., Padilla J. J. et al. Endoscopic ultraviolet-induced autofluorescence spectroscopy of esophagus: tissue characterization and potential for early cancer diagnosis // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 756–765.
11. Canto M. I. Staining in gastrointestinal endoscopy // Endoscopy. — 1999. — Vol. 31, №6. — P. 479–486.
12. Canto M. I., Setrakian S., Willi J. E. et al. Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus: An in vivo and in ex vivo study // Endoscopy. — 2001. — Vol. 33, №5. — P. 391–400.
13. Casson A. S., Mukhopadhyay T., Cleary K. R. et al. p53 Gene mutations in Barrett's epithelium and esophageal cancer // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 4495.
14. Collard J. M. Results of surgery for Barrett's and non-Barrett's adenocarcinomas of the esophagus or cardia. Are they different? // Peracchia A. (ed.). Recent advances in diseases of the esophagus. — Monduzzi Editore. — 1995. — P. 565–573.
15. Dent J. Barrett's esophagus. Working party reports // World Congress of Gastroenterology, Sydney, 1990. — P. 17.
16. Diddleston L. R., Barham C. P., Wilkinson S. P. et al. The histopathology of treated Barrett's esophagus: squamous reepithelialization after acid suppression and laser and photodynamic therapy // Am. J. Pathol. — 1998. — Vol. 22. — P. 239–245.
17. Flejou J. F. Carcinogenesis of B.E. Frequent implication of the p53 tumour suppressor gene, no implication of the k-ras oncogene // Peracchia A. (ed.). Recent advances in diseases of the esophagus. — Monduzzi Editore. — 1995. — P. 813–817.
18. Guelrud M., Herrera I. Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium after endoscopic therapy // Gastroint. Endosc. — 1998. — Vol. 47. — P. 512–516.
19. Guelrud M., Herrera I. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus // Gastroint. Endosc. — 2001. — Vol. 53. — P. 559–565.
20. Galmiche J. P. Medical therapy for B.E. // Peracchia A. (ed.). Recent advances in diseases of the esophagus. — Monduzzi Editore. — 1995. — P. 779–783.
21. Haringsma J., Prawirodirdjo W., Tytgat G. N. G. Accuracy of fluorescence imaging of dysplasia in Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. A381.
22. Hameetman W., Tytgat G. N., Houthoff H. J. et al. BE: development of dysplasia and adenocarcinoma // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 96. — P. 1249–1256.

23. *Hunt R.* Helicobacter pylori eradication // Pract. gastroenterology. — 1993. — Vol. XVIII, №9. — P. 42—47.
24. *Jackle S., Gladkova N., Feldstein F.* et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the human gastrointestinal tract, toward optical biopsy // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 743—749.
25. *Jackle S., Gladkova N., Feldstein F.* et al. In vivo endoscopic optical coherence tomography of esophagitis, Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №10. — P. 750—755.
26. *Jobson B., Goenka P.* Methylene blue staining for intestinal metaplasia in Barrett's esophagus — is it good as we think? // Gastroint. Endosc. — 1999. — Vol. 49. — P. AB15.
27. *Kiesslich R., Hahn M.* Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group // Gastroint. Endosc. — 2001. — Vol. 53. — P. 47—52.
28. *Li X. D., Boppart S. A., Van Dam J.* et al. Optical coherence tomography: advanced technology for the endoscopic imaging of Barrett's esophagus // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №12. — P. 921—930.
29. *Lundell L., Backman L., Ekstrom P.* et al. Lansoprasole or high-dose ranitidine in the treatment of patients with reflux esophagitis not responding to standard doses of H<sub>2</sub>-receptors antagonists // Aliment. Pharmacol. Therapy. — 1990. — №4. — P. 145.
30. *Ortmann K.* Klinische beitrage zur erkennung des esophagus durch ulcus e digestionis // Munch. Med. Wochenschr. — 1901. — Vol. 48. — P. 387.
31. *Polkowski L.* The value of p53 and Ki67 as markers for tumor progression in the Barrett's progression in the Barrett's dysplasia — carcinoma sequence // Peracchia A. Recent advances in diseases of the esophagus. — (place): Monduzzi Editore — 1995. — P. 805—813.
32. *Ray M. B., Mayfield-Stokes S.* Results of methylene blue-directed biopsy is similar to conventional biopsy for the diagnosis of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus // Gastroint. Endosc. — 1999. — Vol. 49. — P. AB22.
33. *Reid B. J., Levine S. D.* Barrett's esophagus: pathophysiology and cancer risk // Pract. Gastroenterol. — 1992. — V. XVIII, №9. — P. 20—23.
34. *Robertson C. S., Mayberry J. F., Nicholson D. A.* et al. Value of endoscopic surveillance in the detection of neoplastic change in Barrett's esophagus // Brit. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 760.
35. *Scotiniotis A., Machael L.* Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma // Gastroint. Endosc. — 2001. — Vol. 54, №6. — P. 843—847.
36. *Shim C. S.* Staining in gastrointestinal endoscopy: clinical application and limitation // Endoscopy. — 1999. — Vol. 31, №6. — P. 487—496.
37. *Sergeev A. M., Gelikonov V. M., Gelikonov G. V.* et al. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa // Opt. Express. — 1997. — №1. — P. 432—440.
38. *Sackman M.* Fluorescence diagnosis in GI endoscopy // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, №12. — P. 977—985.
39. *Schrump D. S.* Results of esophagectomy for severe dysplasia in B.E // Peracchia A. (ed.). Recent advances in diseases of the esophagus. — Monduzzi Editore. — 1995. — P. 235—241.
40. *Stewart J. R., Holscher A. H.* Classification of adenocarcinomas of the esophagogastric junction // Peracchia A. (ed.). Recent advances in diseases of the esophagus. — Monduzzi Editore. — 1995. — P. 549—555.
41. *Tearney G. J., Brezinski M. E., Southern J. F.* et al. Optical biopsy in human gastrointestinal tissue using optical coherence tomography // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 1800—1804.
42. *Umakant D., Sami S.* Methylene blue staining: is it really useful in Barrett's esophagus? // Gastroint. Endosc. — 2001. — Vol. 53. — P. 333—335.
43. *Woolf G. M., Riddell R. H.* A study to examine agreement between endoscopy and histology for the diagnosis of columnar lined (Barrett's) esophagus // Gastroint. Endosc. — 1989. — Vol. 35. — P. 514.