

PREVENTION OF ESOPHAGEAL ADENOGENIC CANCER

Burmistrov M.

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Physician for Medicine
Republican Clinical Hospital of the Ministry
of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan*

ПРОФИЛАКТИКА АДЕНОГЕННОГО РАКА ПИЩЕВОДА

Бурмистров М.В.

*Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача по медицинской части
Республиканская клиническая больница Министерства
здравоохранения Республики Татарстан, Казань
<https://doi.org/10.5281/zenodo.10138234>*

Abstract

The article presents a review of the literature, containing information on approaches to the prevention of the development of esophageal adenocarcinoma, as well as on the prognosis of this disease.

Аннотация

В статье представлен обзор литературы, содержащей сведения о подходах к профилактике развития аденокарциномы пищевода, а также о прогнозе данного заболевания.

Keywords: adenocarcinoma of the esophagus, prevention of adenocarcinoma of the esophagus, diagnosis and treatment of Barrett esophagus, prognosis of adenocarcinoma of the esophagus.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, профилактика аденокарциномы пищевода, диагностика и лечение пищевода Барретта, прогноз аденокарциномы пищевода.

Пищевод Барретта (ПБ) – единственный достоверно подтвержденный фактор риска развития аденокарциномы пищевода (АП), соответственно, выявление и лечение ПБ – единственный способ профилактики АП. К сожалению, нет симптомов ПБ, которые позволяли бы отличить его от обычной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а 25% пациентов даже с длинным сегментом ПБ вообще не предъявляют жалоб на симптомы, связанные с повреждением слизистой пищевода [1, с.50].

В ряде публикаций описываются исследования, в которых выяснилось, что средняя продолжительность оставшейся жизни пациентов с ПБ существенно не отличается от продолжительности оставшейся жизни в контрольной однородной по составу группе из общей популяции. Эти исследования включали преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, хотя смертность у этих больных связана скорее с заболеваниями, характерными для своего возраста, например, ишемической болезнью сердца, чем с АП. Сторонники динамического наблюдения при ПБ утверждают, что результаты этих исследований неприменимы к более здоровым и молодым пациентам [2, с. 857; 3, с.1081].

Представление о том, что ГЭРБ способствует злокачественной трансформации при ПБ, и лечение этого заболевания может предотвращать развитие АП, имеет только косвенные доказательства. Например, в биопсийных образцах специализированного цилиндрического эпителия (СЦЭ), инкубируемых в качестве культуры ткани, наблюдалась

гиперпролиферация и повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (медиатора пролиферации) под воздействием кислоты в течение часа [4, с.2120; 5, с. 487]. Также было показано, что и при кратковременном воздействии кислоты активируется биохимический каскад, связанный с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК), повышающий пролиферацию и снижающий апоптоз в эпителии Барретта [6, с.299]. Эти наблюдения указывают на то, что кислотный рефлюкс у пациентов с ПБ может стимулировать пролиферацию и подавлять апоптоз, способствуя, таким образом, карциногенезу в СЦЭ. В одном исследовании были изучены биопсийные образцы от 39 пациентов с ПБ до начала лечения и после 6 месяцев терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) в дозах, достаточных только для устранения симптомов ГЭРБ. Экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) (маркера пролиферации) снизилась, а экспрессия виллина (маркера дифференцировки) значительно повысилась в образцах от 24 пациентов, у которых в результате приема ИПП воздействие кислоты на пищевод нормализовалось, в отличие от 15 пациентов с персистенцией патологического кислотного рефлюкса на фоне терапии ИПП [7, 327]. В другом исследовании не было обнаружено значительного изменения в пролиферативной активности в ПБ (которая оценивалась посредством маркировки *invitro* 5-бром-2-дезоксиридином) у 22 пациентов, получавших лечение ИПП в течение 2 лет, однако, у 23 пациентов принимавших блокаторы H₂rg в течение такого же

срока, пролиферативная активность значительно повысилась [8, с.489].

Многие исследования были посвящены генетическим изменениям, которые могли бы послужить маркерами, позволяющими предсказать и предупредить развитие АП. В основном, публикации на эту тему посвящены повреждению гена, кодирующего белок p53 (TP53), гиперэкспрессии гена циклина D1 и анеуплоидным (полиплоидным) геномам. Функция белка p53 заключается в подавлении клеточной пролиферации и участии в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Белок кодируется геном TP53, локализующимся в коротком плече 17 хромосомы (17p). В процессе прогрессирования ПБ до АП повреждения TP53 становятся все более выраженными. В одном из исследований повреждения TP53 имелись у 5% пациентов с кишечной метаплазией, у 15% - с ЛД, у 45% - с ТД и в 53% случаев при АП [9, с. 124]. Эти данные указывали на то, что повреждение TP53 может быть маркером, помогающим оценить степень риска развития АП из ПБ. Однако, в проспективном исследовании, проведенном Bani-Nani и коллегами [10, с. 1316] с привлечением 307 пациентов с ПБ, повреждение TP53 оказалось статистически не значимым маркером повышенного риска развития АП.

В некоторых случаях нарушение стабильности иРНК, структуры промотора и/или амплификация определенной области генома может вызывать гиперэкспрессию гена циклина D1. Однако, взаимосвязь между гиперэкспрессией этого гена и АП не до конца ясна. В упомянутом выше исследовании [10, с. 1316] Bani-Nani и коллеги также изучали связь между гиперэкспрессией гена циклина D1 развитием АП на фоне ПБ. Из 307 пациентов с ПБ АП за время наблюдения развилась у 12. Из этих пациентов у 8 (67%) отмечалось положительное иммуногистохимическое окрашивание биопсийных образцов на циклин D1 из зоны метаплазии еще до развития АП. Соотношение шансов для этой группы составило 6,85 и было статистически значимым ($p=0,0106$). Для сравнения: у пациентов с ПБ, который не прогрессировал до АП, положительное окрашивание на циклин D1 было отмечено только в 14 случаях из 49 (29%). Авторы отмечают возможность того, что у части пациентов из группы сравнения АП могла развиться после окончания наблюдения.

При опухолевой прогрессии часто наблюдается изменение количества копий генов (анеуплоидия). Анеуплоидия отмечалась в 63% образцов ткани при тяжелой дисплазии (ТД) на фоне ПБ [9, с. 124]. Reid и коллеги [11, с. 1212] обнаружили, что из 13 пациентов с ПБ с 2 геномными нарушениями (анеуплоидией и увеличенной долей клеток в фазе G2 клеточного цикла), у 9 развилась ТД или АП. Нарушения отсутствовали у пациентов без прогрессии до ТД или АП. Эти данные предполагают, что изменение количественного состава генома – важная часть процесса прогрессирования ПБ в АП. Ни одна из схем антирефлюксной терапии, ни медикаментозная, ни хирургическая, с этой точки зрения (обратимости геномных нарушений), оказалась не

способна снижать риск развития АП на фоне ГЭРБ, в общем, и на фоне ПБ, в частности [9, с. 124]. Однако, результаты ретроспективного метаанализа предполагают, что риск развития дисплазии, оцененный на основании наличия геномных изменений, при ПБ может быть снижен путем приема ИПП [12, с. 1877].

Учитывая риск, связанный с инвазивными методами лечения, некоторые авторы рекомендуют выжидательную тактику с интенсивным эндоскопическим наблюдением (эндоскопическое обследование каждые 3-6 месяцев) для пациентов с ТД при ПБ. При подобном подходе такие инвазивные процедуры, как эзофагэктомия, откладываются до момента обнаружения в биопсийных образцах АП [13, с. 1607; 14, с. 40]. Хотя подобная практика была включена Американским Гастроэнтерологическим Колледжем в рекомендованные варианты ведения пациентов с дисплазией при ПБ [15, с. 1888], лишь в нескольких публикациях указывается на безопасность и эффективность интенсивного наблюдения, при условии комплаентности пациента программе наблюдения [16, с. 1669; 17, с. 3089]. Однако Weston и соавторы проводили интенсивное эндоскопическое наблюдение в группе из 15 пациентов в течение 36 месяцев, и у 4 (27%) за это время развилась АП, авторы пришли к заключению, что подобная тактика не должна применяться [18, с. 1888].

Несколько обзорных исследований показали, что эндоскопическое наблюдение может выявлять АП на ранних излечимых стадиях, и что бессимптомные опухоли, выявленные во время наблюдения, имеют более раннюю стадию, чем обнаруженные у пациентов, обследованных по поводу таких симптомов, как дисфагия и снижение массы тела [19, с. 911; 20, с.813; 21, с. 633; 22, с. 977]. Кроме того в нескольких когортных исследованиях и исследованиях по типу «случай-контроль» было показано статистически значимое преимущество в плане выживаемости среди пациентов, проходивших регулярное эндоскопическое наблюдение [21, с. 633; 22, с. 977; 23, с. 383; 24, с. 26; 25, с. 263; 26, с. 29]. С другой стороны заключение о том, что динамическое наблюдение обладает большим количеством преимуществ, сделанное только на основании факта, что пациенты с бессимптомным раком живут дольше, чем пациенты с симптомами АП, не совсем корректно [27, с.333; 28, с.1972]. В доступных источниках нет ни одного указания на исследование, в которых была бы достоверно доказана эффективность динамического наблюдения в выявлении диспластических изменений на легко излечимой стадии, а в ряде публикаций описывается выявление запущенной стадии АП у некоторых пациентов, несмотря на то, что они были включены в программу динамического наблюдения по поводу ПБ [19, с. 911; 20, с.813]. Более того, травматичные инвазивные методы лечения дисплазии, такие как эзофагэктомия, в конечном счете, могут принести больше вреда, чем пользы. Тем не менее, в доступных источниках нет также и ссылки на то бы на

одно исследование, в котором описывалось бы снижение продолжительности оставшейся жизни у пациентов, включенных в программу динамического наблюдения по поводу ПБ. С помощью компьютерного моделирования было показано, что скрининг и динамическое наблюдение по поводу ПБ могут производить положительный эффект, при условии, что верны определенные первоначальные предположения [13, с. 1607; 29, с. 176; 30, с. 868]. Однако эти модели дают не однозначный ответ, а, скорее, диапазон возможных исходов, изменяющихся в зависимости от первоначальных посылок, примененных при формулировке задачи. Одна группа исследователей применяла алгоритм, позволяющий оценить эффект от однократного скринингового эндоскопического обследования с целью выявления ТД у 60-летних пациентов с симптомами ГЭРБ. При благоприятных первоначальных условиях (относительно высокая распространенность дисплазии в группе скрининга, низкая стоимость эндоскопии, хорошее качество жизни после эзофагэктомии), согласно этой модели, стоимость скрининга должна была составить около 25 тыс. долларов на каждый год увеличения продолжительности жизни у каждого пациента [31, с. 868]. В другом исследовании использовалась модель Маркова для моделирования группы из 10000 пациентов среднего возраста с ПБ, при этом предполагалось, что пациентам с выявленной ТД будет выполнена эзофагэктомия. При заболеваемости АП в популяции, составляющей 0,4%, по результатам этого исследования предпочтительной стратегией является эндоскопическое динамическое наблюдение с частотой 1 раз в 5 лет, при этом каждый год увеличения продолжительности жизни (при условии удовлетворительного качества жизни) будет обходиться примерно в 100000 долларов на одного пациента [32, с. 2043]. Авторы более позднего фармакоэкономического исследования приходят к выводу, что скрининг на ПБ может быть затратно-эффективным, в то время как динамическое наблюдение при ПБ – нет [29, с. 176]. К сожалению, ни одна из этих компьютерных моделей не может быть признана достаточно определенной и достоверной, ввиду использования большого количества неподтвержденных данных и спорных первоначальных предположений.

Spechler и соавторы [33, с. 2295] следующим образом формулируют основные противоречия и проблемы, связанные со скринингом и наблюдением при ПБ:

- эндоскопия – достаточно дорогой метод диагностики (в условиях западной медицины);
- нет доказательств того, что эндоскопический скрининг пациентов с ГЭРБ влияет на продолжительность жизни, и в ближайшем будущем не стоит рассчитывать на появление такого доказательства в форме рандомизированного контролируемого исследования;
- в доступных наблюдениях и исследованиях, содержащих большое количество погрешностей и недостатков, однако, полагается, что скрининг и наблюдение дадут положительные результаты;

- существующие компьютерные модели, основанные на непроверенных данных и спорных предположениях, также предполагают, что скрининг и наблюдение могут быть полезны;

- хотя эндоскопический скрининг однозначно связан с определенным риском (осложнения, как самой эндоскопии, так и инвазивных процедур, используемых при лечении состояний обнаруженных при эндоскопии), ни в одном исследовании не показано уменьшение общей продолжительности жизни пациентов участвующих в программах скрининга и динамического наблюдения.

В этой неоднозначной ситуации, когда существуют лишь косвенные доказательства эффективности скрининга и наблюдения при ПБ [34, с. 310], а целью является снижение смертности от АП, предпочтительным представляется скорее ошибиться при проведении ненужных эндоскопий, чем пропустить излечимую стадию АП. Хотя нет ни одного универсального общепринятого практического руководства по проведению динамического наблюдения при ПБ, некоторые профессиональные сообщества дали рекомендации на этот счет. В руководстве Американского Гастроэнтерологического колледжа рекомендуется проводить динамическое эндоскопическое наблюдение у пациентов с ПБ без дисплазии с периодичностью 1 раз в 3 года и взятием не менее 2 биопсийных образцов при каждом наблюдении [15, с. 1888].

В условиях российской медицины, учитывая относительно низкую стоимость лечебных и диагностических процедур, появляется возможность повысить эффективность скрининга и наблюдения при ПБ, за счет уменьшения интервалов между обследованиями до 1 года. Пациенты с ПБ относятся к больным с предраковыми заболеваниями (I клиническая группа), а необходимость динамического наблюдения в данной группе признается всеми отечественными авторами [35, с. 96; 36, с. 71; 37, с. 41; 38, с. 11; 39, с. 39; 40, с. 61].

Интересны результаты попыток проведения хемотофилактики развития АП. Данные, полученные в ходе наблюдательных эпидемиологических исследований, указывают на то, что прием препаратов, ингибирующих циклооксигеназу (ЦОГ) (нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аспирин) может быть связан с 50% и даже более снижением риска развития АП [41, с. 47; 42, с. 34; 43, с. 97]. В специализированной кишечной метаплазии при ПБ наблюдается повышенная экспрессия ЦОГ-2 [44, с. 2929], а ингибирование ЦОГ-2 оказывает антипролиферативный и проапоптотический эффект на клетки Барретт-ассоциированной АП [45, с. 5767]. Более того, ингибиторы ЦОГ-2 продемонстрировали способность предотвращать развитие АП при моделировании ПБ на животных [46, с. 1101]. Тем не менее, необходимо проведение проспективных клинических исследований до того, как НПВС могут быть рекомендованы для химиопрофилактики у пациентов с ПБ. Аспирин, недорогой препарат, применяемый для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предотвращающий малигнизацию, может оказаться подходящим

и полезным препаратом, если будет доказано, что его способность предотвращать развитие АП превосходит риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Важнейшим аспектом профилактики АП является лечение дисплазии на фоне ПБ. Предложено 4 основных варианта ведения пациентов с доказанной ТД при ПБ:

- хирургическое лечение (резекция пищевода);
- эндоскопическая абляция;
- эндоскопическая резекция слизистой;
- интенсивное эндоскопическое наблюдение,

при котором инвазивные методы лечения откладываются до обнаружения АП в биопсийном материале.

Все эти варианты связаны с существенным риском и обладают спорными преимуществами.

Эзофагэктомия (широко распространенный, но не вполне корректный термин для обозначения резекции пищевода) – единственный метод лечения ТД, при котором безусловно удаляется весь измененный эпителий, но подобная радикальная терапия характеризуется наибольшей из всех методов смертностью в раннем и инвалидизацией в отдаленном послеоперационном периоде. Исследования по изучению эзофагэктомии по поводу ТД при ПБ, обычно, включали малое количество пациентов из одного медицинского центра и имели ограниченную ценность для оценки послеоперационной смертности и инвалидизации. Намного более обширный материал доступен в связи с эзофагэктомиями по поводу рака пищевода, но экстраполировать результаты хирургического лечения ослабленных пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) пищевода на здоровых, в остальном, пациентов с дисплазией некорректно. Тем не менее, опыт, приобретенный при лечении рака пищевода, и выявленные закономерности вполне могут быть применены и у пациентов с предраковыми заболеваниями. Так, для каждого отдельного медицинского учреждения существует обратная зависимость между уровнем смертности в результате эзофагэктомий и количеством выполняемых операций [47, с. 1126]. У 30-50% пациентов, перенесших эзофагэктомию, в течение срока госпитализации развиваются такие серьезные осложнения, как пневмония, инфаркт миокарда, тяжелые аритмии, раневая инфекция и несостоятельность анастомоза [48, с. 46; 49, с. 635]. В последнее время появились многообещающие сообщения о применении малоинвазивных методик эзофагэктомии, но их количество ограничено, и еще окончательно не ясно, являются ли эти методики более безопасными и предпочтительными по сравнению с открытой эзофагэктомией [50, с. 284; 51, с. 494]. На отдаленных сроках после эзофагэктомии часто наблюдаются такие нарушения, как дисфагия, снижение массы тела, гастроэзофагеальный рефлюкс, несостоятельность анастомоза с формированием свища и демпинг-синдром. Тем не менее, имеющиеся данные, касающиеся количественной оценки качества жизни, свидетельствуют о том, что влияние этих проблем на качество жизни может быть неопре-

деленно низким. В одном из исследований оценивалось качество жизни пациентов, перенесших эзофагэктомию более года назад, эти больные оценили свое качество жизни в среднем на 0,97 по шкале от 0 (смерть) до 1 (идеальное здоровье) [32, с. 2043]. В другом – 53 пациента, которым была выполнена эзофагэктомия по поводу ТД при ПБ, заполняли медицинский вопросник по изучению исходов и состояния здоровья (MOS), в результате выяснилось, что существует лишь небольшое число важных различий между здоровыми контрольными субъектами и этими пациентами [52, с. 1697]. У пациентов, перенесших эзофагэктомию с эзофагогастроанастомозом, часто отмечается появление специализированного кишечного эпителия в оставшейся части пищевода, что, предположительно, является результатом рефлюкс-эзофагита, наблюдающегося после данного вмешательства [53, с. 850]. Возможно, у этих пациентов повышен риск развития в будущем АП, но в доступных источниках удалось отыскать только одно сообщение о подобном случае [54, с. 633].

В методах эндоскопической абляции с применением титанил-фосфат калиевого, аргонного или неодимового с иттриево-алюминиевым кристаллом лазеров, мультиполярной электрокоагуляции, аргонплазменной коагуляции или фотодинамической терапии используется термическое или фотохимическое воздействие с целью разрушения метапластического и диспластического эпителия при ПБ [55, с. 1153; 56, с. 66; 57, с. 447]. После абляции пациентам назначается мощная антирефлюксная терапия с целью стимулирования репаративных процессов путем закрытия дефектов слизистой новым плоским эпителием. В то время, как относительные достоинства различных методик абляции являются спорными, выяснилось, что существует прямая связь между полнотой абляции метапластической слизистой и частотой осложнений. Существует важный момент в применении абляции для лечения дисплазии, который заключается в том, что в результате процедуры не будут уничтожены все диспластические клетки. После эндоскопической абляции, обычно, остаются видимые очаги метапластической слизистой [55, с. 1153; 56, с. 66]. Частично удаленная метапластическая слизистая может регенерировать под вышележащими слоями плоского эпителия, который покрывает патологическую ткань, скрывая ее от эндоскописта. Имеются сообщения об АП, развившейся из метапластической ткани, лежащей под плоским эпителием, появившимся в результате реэпителизации после эндоскопической абляции [58, с. 574]. Более того, в оставшемся после абляции метапластическом эпителии в результате повреждающего воздействия и воспаления могут развиваться новые нарушения экспрессии маркеров пролиферации и p53, указывающие на то, что в результате неполной абляции при ПБ, риск развития АП может даже возрасти [59, с. 332]. Имеющиеся недостатки в методике проведения исследований ограничивают практическую ценность заключений, которые можно сделать из сообщений по поводу применения различных методов абляции

для лечения дисплазии при ПБ. Большинство исследований не были рандомизированными и контролируемыми, включали относительно малое число пациентов и имели короткую продолжительность наблюдения. Из всех методов абляции, фотодинамическая терапия (ФДТ) наиболее полно изучена. При фотодинамической терапии пациенты получают системную дозу вещества, типа порфирина, активируемого световым излучением определенной частоты, которое поглощается клетками эпителия пищевода. Затем слизистая пищевода облучается при помощи лазера низкой мощности, активирующего фотодинамический препарат, трансформирующий энергию облучения с образованием атомарного кислорода, вызывающего гибель клеток и повреждение сосудов питающего их микроциркуляторного русла. Эффективность ФДТ при ТД по некоторым данным достигает 78%, при ЛД – 93%. У большинства пациентов, подвергшихся ФДТ с порфиринером натрия, в первую неделю после процедуры могут отмечаться загрудинная боль и дисфагия, небольшой плевральный выпот и, в некоторых случаях, транзиторная фибрилляция предсердий. У пациентов, не предохранявшихся от воздействия солнечного света, наблюдаются серьезные повреждения кожных покровов. У трети больных развивается стриктура пищевода [60, с. 1]. Недавно были опубликованы результаты большого многоцентрового рандомизированного исследования по изучению результатов ФДТ порфиринером натрия при ТД в ПБ в сочетании с омепразолом по сравнению с приемом омепразола без ФДТ. Наблюдение длилось от 2,5 до 4 лет с эндоскопическим обследованием каждые 3 месяца. Дисплазия не была выявлена в течение срока наблюдения у 77% пациентов после ФДТ и у 39% пациентов, получавших только омепразол. При этом АП развилась у 13% больных получивших ФДТ и у 28% получавших омепразол [61, с. 183].

Аргоноплазменная коагуляция (АПК) представляет собой воздействие на ткани низкотемпературной аргонной плазмой. Метод характеризуется небольшой глубиной повреждающего действия и, как следствие, меньшей вероятностью возникновения таких осложнений, как стриктура и перфорация пищевода. С другой стороны повышается вероятность не удалить глубокие отделы желез метапластической слизистой [59, с. 332]. Доступны публикации, касающиеся, как применения АПК только в сочетании с медикаментозной антирефлюксной терапией, так и АПК после антирефлюксной хирургической операции. В нескольких исследованиях были изучены результаты применения АПК при различных уровнях мощности (от 30 до 90 Вт) в сочетании с антирефлюксной терапией ИПП. Во всех публикациях отмечается высокая эффективность данного метода абляции с частотой рецидивирования ПБ от 3 до 20% при сроке наблюдения от 12 до 48 месяцев [62, с. 1497; 63, с. 1810; 64, с. 76; 65, с. 81]. Даже при максимальной мощности метод зарекомендовал себя, как относительно безопасный. Из осложнений чаще всего наблюдался дискомфорт и

боль за грудиной, кратковременная дисфагия, одинофагия и субфебрильная температура. В среднем, для полной эрадикации метаплазии требовалось 1,6 процедуры на одного пациента, причем, в 60% случаев было достаточно 1 процедуры [66, с. 1872]. Таким образом, АПК – безопасный и эффективный метод, но необходимы рандомизированные контролируемые исследования на больших группах пациентов, чтобы подтвердить уже имеющиеся данные и доказать способность метода снижать риск возникновения АП при ПБ. В другом подобном исследовании были получены сходные результаты, но при изучении по ходу наблюдения биопсийных препаратов из пищевода у 9% больных было выявлено наличие метапластического эпителия под вновь образованным плоским. Авторы приходят к заключению, что АПК, несмотря на высокую эффективность и безопасность, требует дальнейшего изучения в контролируемых исследованиях и не может быть рекомендована к широкому применению в клинике [67, с. 835]. Также опубликованы результаты двух больших проспективных рандомизированных исследований по сравнению эффективности, стоимости и безопасности АПК и ФДТ в лечении ПБ. Согласно результатам одного исследования АП и ФДТ показали примерно одинаковую эффективность при эрадикации ПБ, но ФДТ оказалась более дорогим методом. При лечении дисплазии в ПБ немного более эффективной оказалась ФДТ, что также компенсировалось ее более высокой стоимостью. При этом авторы указывают на наличие скрытых под плоским эпителием очагов метаплазии, и приходят к выводу, что эндоскопическая абляция оправдана только в тех случаях, когда после процедуры будет осуществляться длительное динамическое наблюдение [68, с. 750]. В другом исследовании АПК оказалась эффективной в 90% случаев, а ФДТ только в 50%, причем, скрытые очаги СЦЭ были обнаружены после АПК в 21%, а после ФДТ – в 24%. Делается уже знакомый вывод, что, хотя АПК и оказалась более эффективной по результатам данного исследования, до широкого применения этого метода в клинике необходимо доказать его способность снижать риск возникновения АП [69, с. 452].

При эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) большой сегмент слизистой пищевода резецируется посредством диатермической петли или эндоскопического ножа [70, с. 602; 71, с. 576; 72, с. 61]. В отличие от эндоскопической абляции, ЭРС позволяет получить большой образец ткани, который может быть подвергнут гистологическому исследованию с целью определения характера, протяженности и глубины поражения, а также радикальности резекции посредством изучения краев образцов. Также ЭРС может использоваться для удаления внутрислизистых АП, при которых вероятность метастазирования в региональные лимфоузлы не превышает 5% [73, с. 787; 74, с. 1052]. В недавних публикациях была поставлена под сомнение радикальность петлевой ЭРС при лечении ТД в ПБ. При гистологическом исследовании препаратов после ЭРС по поводу ТД в 82% случаев была

выявлена дисплазия в краях образцов [75, с.101]. Альтернативой является циркулярная ЭПС, первые результаты использования которой при ПБ являются многообещающими, но требуют дальнейшего изучения и подтверждения [76, с. 101; 77, с. 820].

Несмотря на разработку новых и усовершенствование существующих методов лечения прогноз при АП остается крайне неблагоприятным. АП характеризуется чрезвычайно высокой 5-летней смертностью от 80 до 90% [78, с. 322]. Частично это связано с тем, что запущенность при АП составляет во всех странах более 50% [36, с. 71; 79, с. 520; 80, с. 29; 81, с. 61]. Daly и коллеги [82, с. 562] провели мультицентровое исследование в США с привлечением 3466 пациентов с АП. В этом исследовании 1-годовая диагноз-специфическая общая выживаемость составила 43%. Медиана выживаемости больных АП составляет 2 года [83, с. 88]. При этом АП не является заболеванием с безусловно плохим прогнозом, а основной фактор, определяющий прогноз – стадия процесса на момент диагностики. Например, 5-летняя выживаемость следующим образом зависит от стадирования Т (по классификации TNM):

- T in situ – более 85%
- T1 – 46%
- T2 – 30%
- T3 – 22%
- T4 – 7% [84, с. 58; 85, с. 146].

Более того, самым мощным независимым прогностическим фактором при АП оказалась возможность выполнить радикальную (как макроскопически, так и микроскопически) резекцию, которая во многом зависит от стадии заболевания. Поражение регионарных лимфоузлов также представляет собой значимый фактор прогноза. У пациентов с резектабельной АП, 5-летняя выживаемость при N0 составляет 40%, а при N1 уже всего 17% [84, с. 58; 85, с. 146; 86, с. 471].

Заключение. Несмотря на значительный прогресс в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения, достигнутый к началу XXI века, прогноз у пациентов с АП оставался, в целом, неблагоприятным. В этой ситуации важнейшим и многообещающим направлением в борьбе с АП стал поиск путей эффективной профилактики этого заболевания путем своевременного выявления и лечения предраковой патологии пищевода, которое. Однако, многочисленные исследования в этой области породили множество вопросов, большинство из которых к началу 2000-х годов оставались без ответов.

Список литературы:

1. Spechler Stuart Jon. Barrett's esophagus. // GI/Liver Secrets / McNally P. R. -- Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 1996. .
2. Cameron A J, B J Ott, W S Payne. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. / The New England journal of medicine. — 1985. — T. 313. — P. 857-859.
3. study Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based, L A Anderson, L J Murray, S J Murphy [et al.] Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study. / Gut. — 2003. — T. 52. — P. 1081-1084.
4. Fitzgerald R C, M B Omary, G Triadafilopoulos. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model / J Clin Invest. — 1996. — T. 98. — P. 2120-2128.
5. Shirvani V N, R Ouatu-Lascar, B S Kaur, M B Omary [et al.] Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure / Gastroenterology. — 2000. — T. 118. — P. 487-496.
6. Souza R F, K Shewmake, L S Terada, S J Spechler. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus / Gastroenterology. — 2002. — T. 122. — P. 299-307.
7. Ouatu-Lascar R, R C Fitzgerald, G Triadafilopoulos. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. / Gastroenterology. — 1999. — T. 117. — P. 327-335.
8. Peters F T, S Ganesh, E J Kuipers, W J Sluiter [et al.] Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. / Gut. — 1999. — T. 45. — P. 489-494.
9. Burdick J S. Esophageal cancer prevention, cure, and palliation. / Seminars in gastrointestinal disease. — 2000. — T. 11. — P. 124-133.
10. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma, K Bani-Hani, I G Martin, L J Hardie [et al.] Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma. / Journal of the National Cancer Institute. — 2000. — T. 92. — P. 1316-1321.
11. Reid B J, P L Blount, C E Rubin, D S Levine [et al.] Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. / Gastroenterology. — 1992. — T. 102. — P. 1212-1219.
12. El-Serag Hashem B, Thomas V Aguirre, Stephanie Davis, Mark Kuebler [et al.] Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. / The American journal of gastroenterology. — 2004. — T. 99. — P. 1877-1883.
13. Schnell T G, S J Sontag, G Chejfec, G Aranha [et al.] Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. / Gastroenterology. — 2001. — T. 120. — P. 1607-1619.
14. Levine D S, R C Haggitt, P L Blount, P S Rabinovitch [et al.] An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. / Gastroenterology. — 1993. — T. 105. — P. 40-50.
15. Sampliner Richard E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. / The American journal of gastroenterology. - 2002. - T. 97. - P. 1888-1895.
16. Reid B J, D S Levine, G Longton, P L Blount [et al.] Predictors of progression to cancer in Barrett's

esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets. / *The American journal of gastroenterology*. — 2000. — T. 95. — P. 1669-1676.

17. Reid B J, P L Blount, Z Feng, D S Levine. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. / *The American journal of gastroenterology*. — 2000. — T. 95. — P. 3089-3096.

18. Weston A P, P Sharma, M Topalovski, R Richards [et al.] Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. / *The American journal of gastroenterology*. — 2000. — T. 95. — P. 1888-1893.

19. Streitz J M, F H Ellis, R L Tilden, R V Erickson. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. / *The American journal of gastroenterology*. — 1998. — T. 93. — P. 911-915.

20. Peters J H, G W Clark, A P Ireland, P Chandrasoma [et al.] Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. / *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 1994. — T. 108. — P. 813-821; discussion 821-812.

21. Corley Douglas a., Theodore R. Levin, Laurel a. Habel, Noel S. Weiss [et al.] Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. / *Gastroenterology*. — 2002. — T. 122. — P. 633-640.

22. Fountoulakis A, K D Zafirellis, K Dolan, S P L Dexter [et al.] Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. / *The British journal of surgery*. — 2004. — T. 91. — P. 997-1003.

23. Streitz J M, C W Andrews, F H Ellis. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? / *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 1993. — T. 105. — P. 383-387; discussion 387-388.

24. van Sandick J W, J J van Lanschot, B W Kuiken, G N Tytgat [et al.] Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. / *Gut*. — 1998. — T. 43. — P. 216-222.

25. Incarbone R, L Bonavina, G Saino, D Bona [et al.] Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus. / *Surgical endoscopy*. — 2002. — T. 16. — P. 263-266.

26. Ferguson Mark K, Amy Durkin. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. / *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. — 2002. — T. 6. — P. 29-35; discussion 36.

27. Shaheen Nicholas J., Melissa a. Crosby, Eugene M. Bozymski, Robert S. Sandler. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? / *Gastroenterology*. — 2000. — T. 119. — P. 333-338.

28. Shaheen Nicholas, David F Ransohoff. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. / *JAMA : the journal of the American Medical Association*. — 2002. — T. 287. — P. 1972-1981.

29. Inadomi John M, Richard Sampliner, Jesper Lagergren, David Lieberman [et al.] Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. / *Annals of internal medicine*. — 2003. — T. 138. — P. 176-186.

30. Gerson Lauren B, Peter W Groeneveld, George Triadafilopoulos. Cost-effectiveness model of endoscopic screening and surveillance in patients with gastroesophageal reflux disease. / *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. — 2004. — T. 2. — P. 868-879.

31. Soni A, R E Sampliner, A Sonnenberg. Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost-effective? / *The American journal of gastroenterology*. — 2000. — T. 95. — P. 2086-2093.

32. Provenzale D, C Schmitt, J B Wong. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. / *The American journal of gastroenterology*. — 1999. — T. 94. — P. 2043-2053.

33. Spechler Stuart Jon. Should patients with GERD be screened once at least for Barrett's epithelium? A balancing view: To screen or not to screen: scoping out the issues. / *The American journal of gastroenterology*. — 2004. — T. 99. — P. 2295-2296.

34. Sharma Prateek, Kenneth McQuaid, John Dent, M Brian Fennerty [et al.] A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. / *Gastroenterology*. — 2004. — T. 127. — P. 310-330.

35. Белоусов, С.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс С.С. Белоусов, С.В. Муратов, А.М. Ахмад.-Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005.-118 с.

36. Годжелло, Э.А. Пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода и задачи современной гастроэнтерологии Э.А. Годжелло, Ю.И. Галлингер Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии.—2001.—№ 6.—С.71—75.

37. Черноусов, А.Ф. Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, А.Ю. Семенов Хирургия.—2001.—№ 1.—С.41—45.

38. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, течение и профилактика Врач. - 2001. - № 3. - С. 11-13.

39. Трухманов А.С. Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. —1997. —№1. — С.39—44.

40. Давыдов, М.И. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта М.И. Давыдов, Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.—2003.—№ 1.— С.61—66.

41. Corley Douglas A, Karla Kerlikowske, Rajiv Verma, Patricia Buffler. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. / *Gastroenterology*. — 2003. — T. 124. — P. 47-56.
42. Gammon M. D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with reduced incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia that overexpress cyclin D1: a population-based study / *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 2004. — // — T. 13. — P. 34-39.
43. Farrow D. C. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer / *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. — 1998. — // — T. 7. — P. 97-102.
44. Wilson K T, S Fu, K S Ramanujam, S J Meltzer. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas / *Cancer Res*. — 1998. — T. 58. — P. 2929-2934.
45. Souza R F, K Shewmake, D G Beer, B Cryer [et al.] Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells / *Cancer Res*. — 2000. — T. 60. — P. 5767-5772.
46. Buttar N S, K K Wang, O Leontovich, J Y Westcott [et al.] Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus / *Gastroenterology*. — 2002. — T. 122. — P. 1101-1112.
47. Swisher S G, L Deford, K W Merriman, G L Walsh [et al.] Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer. / *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2000. — T. 119. — P. 1126-1132.
48. Черноусов, А.Ф. Хирургическое лечение рака пищевода и кардии А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, Ф.А. Черноусов Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.—1997.—№ 6.—С.46—51.
49. Karl R C, R Schreiber, D Boulware, S Baker [et al.] Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. / *Annals of surgery*. — 2000. — T. 231. — P. 635-643.
50. Nguyen N T, P Schauer, J D Luketich. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. / *Surgery*. — 2000. — T. 127. — P. 284-290.
51. Luketich James D, Miguel Alvelo-Rivera, Percival O Buenaventura, Neil A Christie [et al.] Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. / *Annals of surgery*. — 2003. — T. 238. — P. 486-494; discussion 494-485.
52. Headrick James R, Francis C Nichols, Daniel L Miller, Mark S Allen [et al.] High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy. / *The Annals of thoracic surgery*. — 2002. — T. 73. — P. 1697-1702; discussion 1702-1693.
53. Franchimont D, A Covas, C Brasseur, J-L Van Laethem [et al.] Newly developed Barrett's esophagus after subtotal esophagectomy. / *Endoscopy*. — 2003. — T. 35. — P. 850-853.
54. Lord Reginald V N, Kumari Wickramasinghe, Jan J Johansson, Steven R Demeester [et al.] Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy is an acquired epithelium with Barrett's-like features. / *Surgery*. — 2004. — T. 136. — P. 633-640.
55. van den Boogert J, R van Hillegersberg, P D Siersema, R W de Bruin [et al.] Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review. / *The American journal of gastroenterology*. — 1999. — T. 94. — P. 1153-1160.
56. Sampliner Richard E. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status. / *Gastrointestinal endoscopy*. — 2004. — T. 59. — P. 66-69.
57. Konda Vani Ja, Kunal Dalal. Optimal management of Barrett's esophagus: pharmacologic, endoscopic, and surgical interventions. / *Therapeutics and clinical risk management*. — 2011. — T. 7. — P. 447-458.
58. Van Laethem J L, M O Peny, I Salmon, M Cremer [et al.] Intramucosal adenocarcinoma arising from squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. / *Gut*. — 2000. — T. 46. — P. 574-577.
59. Sharma P, T G Morales, A Bhattacharyya, H S Garewal [et al.] Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath? / *The American journal of gastroenterology*. — 1998. — T. 93. — P. 332-335.
60. Overholt B F, M Panjehpour, J M Haydek. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients. / *Gastrointestinal endoscopy*. — 1999. — T. 49. — P. 1-7.
61. Overholt Bergein F, Masoud Panjehpour, Daniel L Halberg. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. / *Gastrointestinal endoscopy*. — 2003. — T. 58. — P. 183-188.
62. Pereira-Lima J C, R P Ramires, I Zamin, A P Cassal [et al.] Endoscopic dilation of benign esophageal strictures: report on 1043 procedures. / *The American journal of gastroenterology*. — 1999. — T. 94. — P. 1497-1501.
63. Byrne J P, G R Armstrong, S E Attwood. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation. / *The American journal of gastroenterology*. — 1998. — T. 93. — P. 1810-1815.
64. Wahab P J, C J Mulder, G den Hartog, J E Thies. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. / *Endoscopy*. — 1997. — T. 29. — P. 176-181.
65. Vargo John J. Clinical applications of the argon plasma coagulator. / *Gastrointestinal endoscopy*. — 2004. — T. 59. — P. 81-88.
66. Pedrazzani Corrado, Filippo Catalano, Mara Festini, Germana Zerman [et al.] Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using high power setting argon plasma coagulation: a prospective study. / *World journal of gastroenterology : WJG*. — 2005. — T. 11. — P. 1872-1875.
67. Ferraris R, M Fracchia, M Foti, L Sidoli [et al.] Barrett's oesophagus: long-term follow-up after complete ablation with argon plasma coagulation and

the factors that determine its recurrence. / *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2007. — T. 25. — P. 835-840.

68. Ragnauth Krish, Neville Krasner, V Sankara Raman, Mustafa T Haqqani [et al.] Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. / *Scandinavian journal of gastroenterology*. — 2005. — T. 40. — P. 750-758.

69. Kelty C J, R Ackroyd, N J Brown, S B Brown [et al.] Comparison of high- vs low-dose 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of Barrett's esophagus. / *Surgical endoscopy*. — 2004. — T. 18. — P. 452-458.

70. Kendall Catherine, Nicholas Stone, Neil Shepherd, Karel Geboes [et al.] Raman spectroscopy, a potential tool for the objective identification and classification of neoplasia in Barrett's oesophagus. / *The Journal of pathology*. — 2003. — T. 200. — P. 602-609.

71. Soetikno Roy M, Takuji Gotoda, Yukihiro Nakanishi, Nib Soehendra. Endoscopic mucosal resection. / *Gastrointestinal endoscopy*. — 2003. — T. 57. — P. 567-579.

72. Pech Oliver, Andrea May, Liebwint Gossner, Thomas Rabenstein [et al.] Management of premalignant and malignant lesions by endoscopic resection. / *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. — 2004. — T. 18. — P. 61-76.

73. Rice T W, G Zuccaro, D J Adelstein, L A Rybicki [et al.] Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. / *The Annals of thoracic surgery*. — 1998. — T. 65. — P. 787-792.

74. Feith Marcus, Hubert J Stein, J Rüdiger Siewert. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer. / *World journal of surgery*. — 2003. — T. 27. — P. 1052-1057.

75. Lewis J Lutzke L, Smyrk T, Wang K. The limitations of mucosal resection in Barrett's esophagus. / *Gastrointest Endosc*. — 2004. — T. 59. — P. AB101.

76. Seewald Stefan, Stefan Groth, Boris Brand, Salem Omar [et al.] Circumferential EMR-Future Endoscopic Management of HGIN and IMC in

Barrett's Esophagus? Preliminary Results of an Ongoing Study / *Gastrointestinal Endoscopy*. — 2004. — T. 59. — P. P101.

77. Lopes C V, M Hela, C Pesenti, E Bories [et al.] Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. / *Surgical endoscopy*. — 2007. — T. 21. — P. 820-824.

78. Farrow D C, T L Vaughan. Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States). / *Cancer causes & control : CCC*. — 1996. — T. 7. — P. 322-327.

79. Hagen J. A., S. R. DeMeester, J. H. Peters, P. Chandrasoma [et al.] Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies / *Ann Surg*. — 2001. — // — T. 234. — P. 520-530.

80. Истомин, Ю.В. Анализ непосредственных результатов лечения рака кардиального отдела желудка Ю.В. Истомин, М.В. Салоутин Вопросы диагностики и лечения рака пищевода и кардиального отдела желудка: материалы Всероссийской конференции.—М., 2001.—С.29.

81. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике. *Практ. онкол.* - Т.4, № 2, - С. 61-65.

82. Daly J M, W A Fry, A G Little, D P Winchester [et al.] Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. / *Journal of the American College of Surgeons*. — 2000. — T. 190. — P. 562-572; discussion 572-563.

83. Richter J E, G W Falk. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. The need for a consensus conference. / *Journal of clinical gastroenterology*. — 1996. — T. 23. — P. 88-90.

84. Rice T., D. Adelstein. Precise clinical staging allows treatment modification of patients with esophageal carcinoma / *Oncology*. — 1997. — // — T. 11. — P. 58-62.

85. Yusoff Ian F, Anand V Sahai. Staging esophageal adenocarcinoma. / *Seminars in gastrointestinal disease*. — 2003. — T. 14. — P. 146-154.

86. Rice T. W. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET / *Chest Surg Clin North Am*. — 2000. — // — T. 10. — P. 471-485.