



Ю. В. Думанский, В. А. Степко, О. В. Синяченко
Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Красный Лиман

Диафрагмальная грыжа и рак гастроэзофагеальной зоны

Цель — оценить частоту сопутствующей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) у больных эзофагеальным (ЭР) и гастроэзофагеальным (ГЭР) раком, ее влияние на клинико-лабораторные проявления этих заболеваний и эффективность лечебных мероприятий.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 169 больных, из них 2/3 составляли мужчины в возрасте от 34 до 83 лет. ГЭР выявлен в 73 % наблюдений, ЭР — в 27 %, аденокарцинома и плоскоклеточный рак — соответственно у 75 и 11 % пациентов с ГЭР и у 9 и 91 % — с ЭР. В 8 % случаев ГЭР диагностирована перстневидноклеточная форма рака, а в 6 % — недифференцированная. Соотношение 1А:1В:2А:2В:3А:3В:4 стадий рака составило 1:1:2:8:8:8:15. Высокодифференцированная степень рака установлена в 19 % наблюдений, умеренно дифференцированная — в 28 %, низкодифференцированная — в 15 %, недифференцированная — в 7 %, неопределенная степень — в 31 %.

Результаты. У 7 % пациентов с раком желудочно-пищеводной зоны заболевание протекает на фоне диафрагмальной грыжи, что существенно ухудшает их выживаемость. ГПОД при ГЭР и ЭР определяет характер опухолевого процесса и метастазирования, причем связь с плоскоклеточной морфологической формой болезни характерна только для мужчин, а с тяжестью течения рака — только для женщин. При наличии диафрагмальной грыжи продолжительность жизни после начала проведения лечебных мероприятий обратно пропорционально коррелирует со стадийностью опухолевого процесса. Рак гастроэзофагеальной зоны сопровождается повышением в крови концентрации трансформирующего фактора роста β_1 , при наличии диафрагмальной грыжи этот показатель увеличивается. Наличие ГПОД у больных ГЭР и ЭР увеличивает частоту летальных осложнений в ранний период после операций по поводу опухолевого процесса.

Выводы. Наличие ГПОД является неблагоприятным фактором течения рака гастроэзофагеальной зоны.

Ключевые слова: рак, желудок, пищевод, диафрагма, грыжа.

Рак желудочно-пищеводной локализации — одна из актуальных проблем онкологии и гастроэнтерологии, что объясняется часто запоздалой диагностикой заболеваний, анатомо-топографическими особенностями поражаемых опухолю органов и низкой эффективностью методов лечения [9, 13]. Гастроэзофагеальный (ГЭР) и эзофагеальный (ЭР) рак относятся к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям [2]. В структуре онкологической смертности ГЭР и ЭР занимают шестую позицию [1, 3, 11]. В последнее время отмечается значительное увеличение их частоты [4, 8].

Фактором риска возникновения и быстрого прогрессирования рака гастроэзофагеальной локализации являются грыжи пищеводного

отверстия диафрагмы (ГПОД), хотя взаимосвязь этих патологий изучена недостаточно, а многие данные противоречивы [6, 7].

Цель работы — оценить частоту сопутствующей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у больных гастроэзофагеальным и эзофагеальным раком, ее влияние на клинико-лабораторные проявления этих заболеваний и эффективность лечебных мероприятий.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 169 больных гастроэзофагеальным и эзофагеальным раком в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст — $63,5 \pm 0,85$) года). Среди пациентов преобладали мужчины (2/3).

В 123 (72,8 %) наблюдениях выявлен ГЭР, в 46 (27,2 %) — ЭР. Аденокарцинома и плоскокле-

точный рак установлены соответственно у 74,8 и 11,4 % пациентов, страдающих ГЭР, и у 8,7 и 91,3 % больных ЭР. В 8,1 % случаев ГЭР диагностирована перстневидноклеточная форма рака, а в 5,7 % — недифференцированная. Среди всех больных соотношение 1А:1В:2А:2В:3А:3В:4 стадий рака составило 1:1:2:8:8:8:15. Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена в 18,9 % наблюдений, умеренно дифференцированная — в 27,8 %, низкодифференцированная — в 15,4 %, недифференцированная — в 7,1 %, неопределенная степень — в 30,8 %.

Метастазы в печень обнаружены у 13,6 % пациентов, в плевру — у 6,5 %, в легкое — у 5,3 %, в надключичные лимфатические узлы — у 2,4 %. У женщин в 3 случаях констатирован канцероматоз брюшины, в 2 — метастазы в яичник, а у мужчин выявлены по одному наблюдению метастазы в кости и головной мозг.

Помимо стадии опухоли (StT) и степени дифференциации рака (DDT), определяли индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) по формуле:

$$IWT = T + N^2 + (\Sigma M^2),$$

где T — международный показатель распространенности первичной опухоли; N — международный показатель поражения лимфатических узлов; ΣM — общее число отдаленных метастазов.

Средняя оценка DDT — $(1,46 \pm 0,039)$ балла, IWT — $(5,91 \pm 0,253)$ отн. ед.

Для диагностики заболевания использовали рентгенографию, компьютерную или магнитно-резонансную томографию пищевода и желудка (аппараты Multix-Compact-Siemens, ФРГ; Somatom-Emotion-6-Siemens, ФРГ; Gygoscan-Intera-Philips, Нидерланды), фиброэзофагогастроскопию (аппарат Olympus-GIF-Q20, Япония) и сонографию внутренних органов (аппарат Envisor-Philips, Нидерланды). С помощью иммуноферментного анализа (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция) изучали такие онкомаркеры, как трансформирующий фактор роста (TGF) β_1 и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), используя наборы DRG (США) и Immundiagnostik (ФРГ).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (17 мужчин и 13 женщин, средний возраст — $(41,1 \pm 6,14)$ года).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, однофакторного (Ано-ва) и многофакторного (Ано-ва/Манова) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние арифметические значения (M), их стан-

дартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона—Рао (WR), Макнемара—Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

ГПОД диагностирована у 23 (13,6 %) больных раком гастроэзофагеальной зоны (у 11,7 % мужчин и 18,4 % женщин; отличия недостоверны), в частности в 14,6 % случаев ГЭР и 10,9 % ЭР. Наличие диафрагмальной грыжи оказывает дисперсионное влияние на параметры StT ($D = 5,27$; $p = 0,023$), DDT ($D = 4,89$; $p = 0,028$) и IWT ($D = 4,75$; $p = 0,030$). Если у мужчин такая зависимость от ГПОД касается характера опухолевого процесса и тяжести его течения (соответственно $D = 4,12$; $p = 0,044$ и $D = 4,82$; $p = 0,030$), то у женщин — стадийности рака ($D = 4,58$; $p = 0,024$).

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона—Рао, ГПОД оказывает воздействие на интегральный характер опухолевого процесса ($WR = 2,81$; $p = 0,040$) и его морфологическую форму ($WR = 4,39$; $p = 0,005$). Наличие диафрагмальной грыжи на 1/3 снижает параметры DDT ($t = 2,21$; $p = 0,028$) и на 45 % повышает значения IWT ($t = 2,18$; $p = 0,030$). Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа, сопутствующая ГПОД у больных ГЭС влияет на развитие плоскоклеточного рака и поражение кардии (соответственно $D = 14,15$; $p < 0,001$ и $D = 5,13$; $p = 0,024$), причем связь диафрагмальной грыжи с такой морфологической формой болезни присуща только мужчинам ($D = 36,25$; $p < 0,001$), а с IWT — женщинам ($D = 4,60$; $p = 0,035$). Гендерные особенности рака желудочно-пищеводной зоны проявляются влиянием ГПОД на морфологические формы опухоли ($D = 9,13$; $p = 0,003$). Вместе с тем анализ непараметрической статистики Макнемара—Фишера продемонстрировал отсутствие отличий в частоте разных морфологических форм рака у мужчин и женщин независимо от наличия ГПОД.

Радикальное хирургическое лечение (гастрэктомия, резекции желудка и пищевода в разных модификациях с доступами по Гэрлоку и Льюису) проведено 101 (82,1 %) больному с ГЭР, и 27 (58,7 %) пациентам на фоне ГПОД. Если лучевую терапию применили у больных с наличием диафрагмальной грыжи и без нее с одинаковой частотой (соответственно 16,7 и 17,0 %), то химиотерапию — на 89 % чаще пациентам без ГПОД ($\chi^2 = 22,62$; $p < 0,001$).

Продолжительность жизни умерших больных без ГПОД после начала лечебных мероприятий

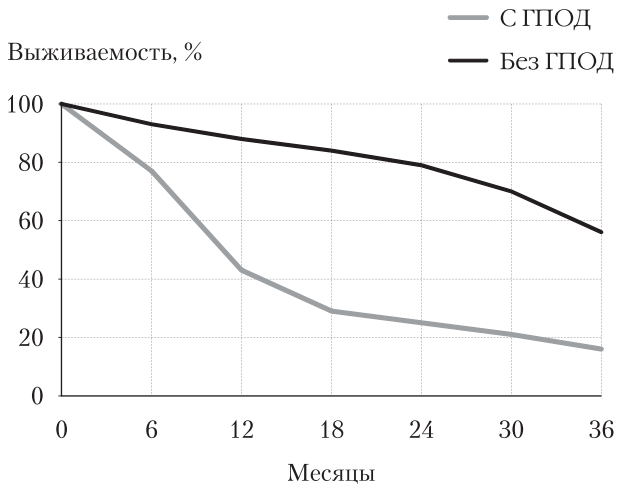


Рис. 1. Трьохлітня виживаемість больных с диафрагмальной грыжей и без нее

составила в среднем ($12,4 \pm 0,98$) мес, тогда как при наличии диафрагмальной грыжи — на 5 месяцев короче ($(7,1 \pm 1,24)$ мес; $t = 2,78$; $p = 0,006$). По данным дисперсионного анализа, только в группе мужчин выявлено влияние ГПОД на продолжительность жизни больных ($D = 2,01$; $p = 0,022$). При раке гастроэзофагеальной локализации только у мужчин обнаружена обратно пропорциональная корреляция между продолжительностью жизни больных с ГПОД и параметрами StT ($r = -0,742$; $p = 0,041$).

Трехлетняя выживаемость пациентов с раком гастроэзофагеальной зоны на фоне диафрагмальной грыжи была существенно меньшей

(рис. 1). Только в группе больных без ГПОД установлены обратно пропорциональные корреляции продолжительности жизни с параметрами StT ($r = -0,272$; $p = 0,014$) и IWT ($r = -0,410$; $p < 0,001$) (рис. 2).

ГПОД усиливает абдоминально-торакальный болевой синдром при ГЭР и ЭР, который всегда ощущается за грудиной и имеет жгучий характер. Боль при раке с диафрагмальной грыжей чаще связана с наклонами туловища и усиливается в положении лежа, хотя при перемене положения тела интенсивность болевого синдрома нередко уменьшается. Чаще, чем у остальных пациентов с раком гастроэзофагеальной зоны, наблюдается отрыжка желудочным содержимым, а не воздухом. Подчеркнем, что отрыжке не предшествовало чувство распирания в эпигастриальной области, а данное состояние возникало всегда после еды, причем облегчение приносила именно отрыжка. Затруднение при прохождении пищи по пищеводу нередко провоцировалось приемом очень холодной или горячей пищи. Отмечено, что клинические проявления ГПОД всегда манифестировали в случаях метастазов в печень и/или легкое.

Во время опухолевого роста наблюдается повышение содержания $TGF-\beta_1$ в периферической крови, что указывает на активацию механизмов иммунной супрессии у онкологических больных [12]. Обычно при ГЭР и ЭР имеет место прямо пропорциональная корреляция содержания $TGF-\beta_1$ с показателями функционального состояния сосудов [10]. Неоангиогенез является важ-

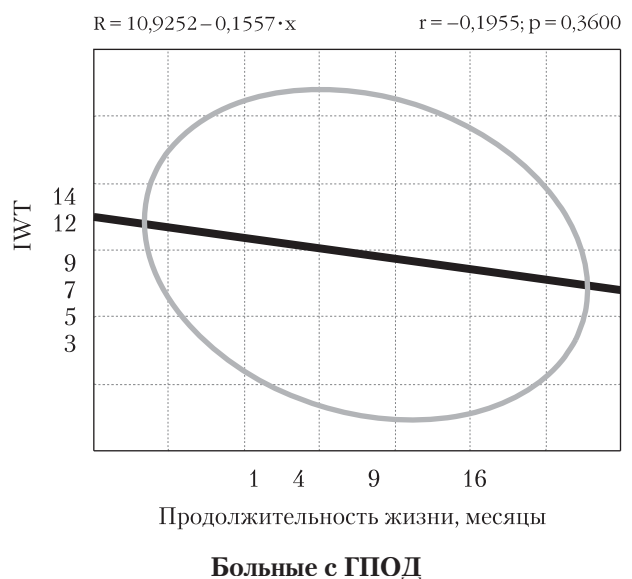
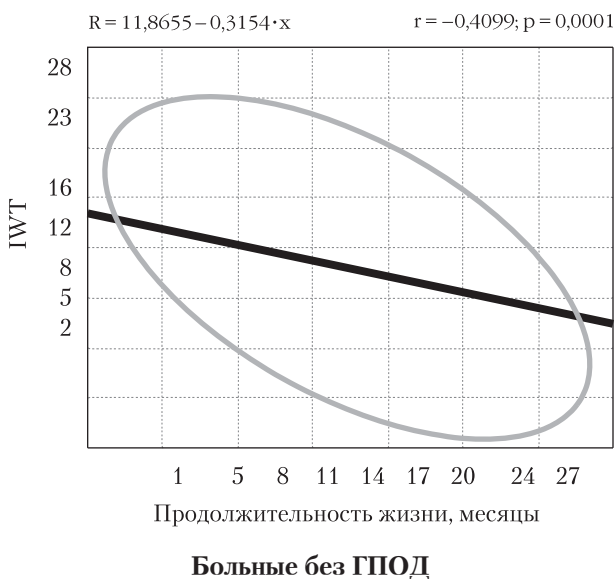


Рис. 2. Корреляционно-регрессионные связи продолжительности жизни больных в зависимости от тяжести опухолевого процесса

ним звеном опухолевого процесса, а ведущую роль в этом играет VEGF [5], повышенный уровень которого ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания [8].

Если у здоровых лиц содержание в сыворотке крови TGF- β_1 и VEGF соответственно составляет в среднем ($53,4 \pm 0,56$) нг/мл и ($89,8 \pm 5,24$) пг/мл, то у больных раком гастроэзофагеальной зоны оно возрастает на 26 % ($t = 4,61$; $p < 0,001$) и 21 % ($t = 2,64$; $p = 0,010$). По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона – Рао, на интегральное состояние изученных факторов роста влияет наличие у больных ГПОД ($WR = 2,55$; $p = 0,019$). Как свидетельствуют результаты Апова, существует связь между уровнем TGF- β_1 в сыворотке крови и наличием диафрагмальной грыжи ($D = 2,82$; $p = 0,009$). У больных раком желудочно-пищеводной зоны с сопутствующей ГПОД обнаружено достоверное повышение на 18 % содержания TGF- β_1 по сравнению с остальными пациентами ($t = 2,20$; $p = 0,033$).

Смертельные осложнения (несостоятельность анастомоза с развитием перитонита, острая печеночно-почечная недостаточность, тромбоз мезентериальных сосудов, острый коронарный синдром, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии) в ранний период после радикальных операций выявлены у 6,9 % больных ГЭР и у 14,8 % пациентов с ЭР. Согласно результатам ANOVA, осложнения были связаны с исходной величиной IWT ($D = 8,87$;

$p < 0,001$) и наличием диафрагмальной грыжи ($D = 11,24$; $p < 0,001$).

Выводы

У 14 % больных раком гастроэзофагеальной зоны (в 15 % случаев гастроэзофагеального и 11 % случаев эзофагеального рака) заболевание протекает на фоне диафрагмальной грыжи, которая существенно ухудшает выживаемость больных.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы при гастроэзофагеальном и эзофагеальном раке определяет характер опухоли и метастазирования, причем связь с плоскоклеточной морфологической формой болезни характерна только для мужчин, а с индексом тяжести опухолевого процесса – только для женщин.

При наличии диафрагмальной грыжи продолжительность жизни после начала проведения лечебных мероприятий обратно пропорционально коррелирует со стадийностью опухолевого процесса.

Рак гастроэзофагеальной зоны сопровождается повышением в крови концентрации онкомаркера – трансформирующего фактора роста β_1 , при наличии диафрагмальной грыжи этот показатель увеличивается.

Наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы увеличивает летальность в ранний послеоперационный период у больных гастроэзофагеальным и эзофагеальным раком.

Список литературы

1. Aprile G., Ongaro E., Del Re M. et al. Angiogenic inhibitors in gastric cancers and gastroesophageal junction carcinomas: A critical insight // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2015. — Vol. 95, N 2. — P. 165–178.
2. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, N 14. — P. 3905–3915.
3. Domper Arnal M.J., Ferrández Arenas A., Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, N 26. — P. 7933–7943.
4. Drahoš J., Xiao Q., Risch H.A. et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium // *Int. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 14, N 7. — P. 163–169.
5. Eng L., Azad A.K., Qiu X. et al. Discovery and validation of vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway polymorphisms in esophageal adenocarcinoma outcome // *Carcinogenesis.* — 2015. — Vol. 25, N 5. — P. 188–195.
6. Fang C., Huang Q., Lu L. et al. Risk factors of early proximal gastric carcinoma in Chinese diagnosed using WHO criteria // *J. Dig. Dis.* — 2015. — Vol. 16, N 6. — P. 327–336.
7. Herbella F.A., Neto S.P., Santoro I.L., Figueiredo L.C. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21, N 3. — P. 815–819.
8. Hong C.C., Chen R.S., Chiou J. et al. miR326 maturation is crucial for VEGF-C-driven coractin expression and esophageal cancer progression // *Cancer Res.* — 2014. — Vol. 74, N 21. — P. 6280–6290.
9. Jang R., Darling G., Wong R.K. Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2015. — Vol. 13, N 2. — P. 229–238.
10. Li J., Mu S., Mu L. et al. Transforming growth factor-beta-1 is a serum biomarker of radiation-induced pneumonitis in esophageal cancer patients treated with thoracic radiotherapy: preliminary results of a prospective study // *Onco. Targets. Ther.* — 2015. — Vol. 1, N 8. — P. 1129–1136.
11. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities // *World J. Gastrointest. Oncol.* — 2014. — Vol. 6, N 5. — P. 112–120.
12. Nie L., Lyros O., Medda R. et al. Endothelial-mesenchymal transition in normal human esophageal endothelial cells cocultured with esophageal adenocarcinoma cells: role of IL-1 β and TGF- β_2 // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2014. — Vol. 307, N 9. — P. 859–877.
13. Olefson S., Moss S.F. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma // *Gastric. Cancer.* — 2015. — Vol. 18, N 1. — P. 23–32.

Ю. В. Думанський, В. А. Степко, О. В. Синяченко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Красний Лиман

Діафрагмальна кіла і рак гастроєзофагеальної зони

Мета — оцінити частоту супутньої кили стравохідного отвору діафрагми (КСОД) у хворих на езофагеальний (ЕР) і гастроєзофагеальний (ГЕР) рак, її вплив на клініко-лабораторні вияви цих захворювань та ефективність лікувальних заходів.

Матеріали та методи. Під наглядом перебували 169 хворих, них 2/3 становили чоловіки віком від 34 до 83 років. ГЕР виявлено у 73 % спостережень, ЕР — у 27 %, аденокарциному та плоскоклітинний рак — відповідно у 75 та 11 % пацієнтів з ГЕР і у 9 та 91 % — з ЕР. У 8 % випадків ГЕР діагностовано перстнеподібно-клітинну форму раку, а у 6 % — недиференційовану. Співвідношення 1А:1В:2А:2В:3А:3В:4 стадій раку становило 1:1:2:8:8:8:15. Високодиференційований ступінь пухлини встановлено в 19 % спостережень, помірно диференційований — у 28 %, низькодиференційований — у 15 %, недиференційований — у 7 %, неоцінений ступінь — у 31 %.

Результати. У 7 % пацієнтів з раком шлунково-стравохідної зони захворювання перебігає на тлі діафрагмальної кили, що істотно погіршує їх виживаність. КСОД при ГЕР і ЕР визначає характер пухлинного процесу та метастазування, причому зв'язок з плоскоклітинною морфологічною формою хвороби характерний лише для чоловіків, а з тяжкістю перебігу раку — лише для жінок. За наявності діафрагмальної кили тривалість життя від початку проведення лікувальних заходів обернено пропорційно корелює зі стадійністю пухлинного процесу. Рак гастроєзофагеальної зони супроводжується підвищенням у крові концентрації трансформувального фактора росту β_1 , за наявності діафрагмальної кили цей показник збільшується. Наявність КСОД у хворих на ГЕР і ЕР збільшує частоту летальних ускладнень у ранній період після операцій з приводу пухлинного процесу.

Висновки. Наявність КСОД є несприятливим чинником перебігу раку гастроєзофагеальної зони.

Ключові слова: рак, шлунок, стравохід, діафрагма, кіла.

Yu. V. Dumanskiy, V. A. Stepko, O. V. Sinyachenko

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Krasnyi Lyman

Diaphragmatic hernia and gastroesophageal area cancer

Objective — to evaluate frequency of the concomitant hiatal hernia (HH) in patients with esophageal and gastroesophageal cancer (EC, GEC), its effects on the clinical and laboratory manifestations of these cancers and efficacy of therapeutic approaches.

Materials and methods. Observations included 169 patients (2/3 of men and 1/3 of women, aged from 34 to 83 years), from them GEC was revealed in 73 % of cases, and EC in 27 %. Adenocarcinoma and squamous cell cancer was defined in 75 % and 11 % of patients suffering from GEC, and 9 % and 91 % of EC patients. Besides that, 8 % of GEC cases were diagnosed with signet ring cell form of cancer, and 6 % diagnosed with undifferentiated cancer. Among all examined patients the ratio of 1A: 1B: 2A: 2B: 3A: 3B: 4 of cancer stages was 1: 1: 2: 8: 8: 8: 15. High differentiated cancer grade is defined in 19 % of observed cases, moderately differentiated in 28 %, low differentiated in 15 %, undifferentiated in 7 %, unevaluated in 31 %.

Results. In 7 % of patients, the course of gastroesophageal cancer was against the background of diaphragmatic hernia, which significantly impaired the patients' survivability. HH of GEC and EC defines the parameters of tumor and metastasis nature and notably that connection with squamous morphological form of disease involves men only, and with cancer course severity involves women only. In case of HH presence, the duration of life from the beginning of treatment inversely correlated with the stage of tumor process. GEC was accompanied with the elevation of blood β_1 growth factor levels. The HH presence in GEC and EC patients resulted in the increase of lethal complications frequency in the early postoperative period.

Conclusions. presence of HH is an unfavorable factor for the course of gastroesophageal area cancer.

Key words: cancer, stomach, esophagus, diaphragm, hernia.

Контактна інформація

Думанський Юрій Васильович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., ректор Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького, проф. кафедри онкології і радіології
E-mail: oncologdop@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2015 р.