

doi : 10.52485/19986173_2021_2_117

УДК 616.32-006-072.1

¹Скажутина Т.В., ²Цепелев В.Л.**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА**

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Красногорская городская больница № 2», 143400, г. Красногорск, Ильинское шоссе,
военный городок «Павшино» 2, корпус В;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзоре обобщены данные литературы о предраковых заболеваниях пищевода, к которым относятся: лейкоплакия, ахалазия кардии, рубцовая стриктура пищевода (постожоговая), папилломатоз на фоне ВПЧ, синдром Платмера-Винсона, тилоз. Представлены материалы о частоте встречаемости каждой патологии, эндоскопических критериях диагностики. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и лечебной тактики при данных заболеваниях.

Ключевые слова: Пищевод, предраковые заболевания, диагностика, эндоскопия.

¹Skazhutina T.V., ²Tsepelev V.L.**ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS ESOPHAGEAL DISEASES**

¹ Krasnogorsk City Hospital №2, Russia; 143400. Krasnogorsk,
Ilyinskoye highway, v/g «Pavshino» 2, housing B;

² Chita State Medical Academy, Russia; 672000, Chita, 39A Gorky street.

Summary. The review summarizes literature data on precancerous diseases of esophagus such as leukoplakia, achalasia cardia, cicatricial stricture of the esophagus (post-burn), papillomatosis caused by HPV, Plummer-Vinson syndrome, tylosis. The materials presented information about frequency of occurrence of each pathology, diagnostic signs and criteria. The article describes issues of differential diagnosis and therapeutic tactics in all pathology cases.

Keywords: Esophagus, precancerous diseases, diagnostics, endoscopy.

Рак пищевода представляет собой одну из самых агрессивных злокачественных патологий, происходящую из эпителиального слоя и занимающую по результатам Всемирной онкологической статистики (Global Cancer Statistics, GCS) от 2012 г. первое место среди всех опухолей желудочно-кишечного тракта и восьмое – в структуре смертности от онкологических нозологий с ежегодным показателем заболеваемости в 16000 [1].

В 2014 г., по данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), уровень заболеваемости и смертности составил 50,1 и 34,3 случая на 100 тысяч населения в год [2]. В Российской Федерации в 2017 году абсолютное число заболевших достигло 8220 случаев и в 2 раза превзошло показатель 2010 года, в 2018 г. абсолютное число составило 7750. При этом отмечено, что мужчины заболевают в 3,5 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет, а среди больных с впервые установленным диагнозом почти 70% имеют последние стадии заболевания (33,6% – III ст., 30,9% – IV ст.) с годичной летальностью в 59% [3, 4].

Среди злокачественных опухолей проксимальных двух третей пищевода наиболее распространенным и достигающим 95% случаев является плоскоклеточный рак пищевода [5]. К числу ключевых особенностей последнего относится трудность обнаружения, в частности, и эндоскопической диагностики на ранней стадии заболевания, обуславливающей целесообразность применения малотравматичных органосохраняющих методик с благоприятным послеоперационным прогнозом на выживаемость [6]. Однако важно отметить, что в большинстве случаев развитие неопластического процесса предполагает

продолжительное «преобразование» пищеводного эпителия, принципиально важным этапом для которого является формирование еще доброкачественного, но предракового состояния.

К числу предраков плоскоклеточного рака пищевода относятся: лейкоплакия, ахалазия кардии, рубцовая стриктура пищевода (постожеговая), папилломатоз на фоне ВПЧ, синдром Пламмера-Винсона, тилоз [7].

Лейкоплакия представляет собой патологическое образование плоскоклеточного эпителия, в основе формирования которого лежит хроническое воспаление в сочетании с нарушением ороговения в виде гиперкератоза и паракератоза [8]. В большинстве случаев лейкоплакия обнаруживается в ротовой полости, в пищеводе наблюдается крайне редко. Как гистологический термин «лейкоплакия» остается спорным, а клинически обозначает белесую бляшку, умеренно возвышающуюся над многослойным плоским неороговевающим эпителием, не снимающуюся при инструментальной пальпации и не являющуюся проявлением другого верифицированного заболевания. Принципиально важное значение в постановке диагноза лейкоплакии имеет обнаружение в биопсийном материале явлений гиперкератоза, паракератоза, акантоза и гипергранулеза. Синонимичное лейкоплакии значение имеют термины эпидермоидная метаплазия и ортокератоидная дисплазия [9].

Как правило, данная патология обнаруживается у пациентов старшей возрастной группы и является строгим облигатным предраком. Макроскопически лейкоплакия имеет 3 основные формы: плоская (в виде равномерного белесого налета), веррукозная (бледные бородавчатые бляшки) и эрозивная. Последняя форма сопровождается клиническими проявлениями в виде боли при приеме пищи. Уточняющим диагностическим методом является осмотр в узком спектре света с увеличением и оценкой капиллярного рисунка в соответствии с классификацией интраэпителиальных папиллярных капиллярных петель (Епоие) [10]. При обнаружении диспластических изменений необходимо выполнение прицельной биопсии. Независимо от наличия или отсутствия интраэпителиальной неоплазии, лейкоплакия пищевода является абсолютным показанием к эндоскопическому лечению, в редких случаях применяется динамическое наблюдение. К числу применяемых методов лечения относятся электрохирургические, резекционные внутрипросветные (резекция слизистой, резекция с диссекцией в подслизистом слое, удаление путем туннелирования посллизистого слоя) и фотодинамическая терапия, причем последняя является наиболее предпочтительной [11, 12].

Наличие длительно текущего воспалительного процесса всегда является принципиально важным в пусковом механизме развития предраковых состояний. Поддержание хронического воспаления, как правило, обеспечивается за счет нарушения механизмов физиологического пассажа пищи по пищеводу. К числу патологий, обеспечивающих поддержание прогрессирующего эзофагита, относится ахалазия кардии (АК), представляющая собой идиопатическое нервно-мышечное заболевание с функциональным нарушением проходимости кардиального жома. В основе ахалазии лежит дискоординация трех ключевых процессов: глотка, рефлекторного раскрытия нижнего пищеводного сфинктера и перистальтической активности гладкой мускулатуры пищевода (двигательная и тоническая) [13].

Ахалазия кардии относится к числу редких заболеваний и составляет 3,1-20% всех заболеваний пищевода, ее распространенность достигает 10 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость – 1 на 100 000 населения. Встречается данная патология на всех континентах с одинаковой частотой у обоих полов в возрастных группах от 25 до 60 лет. Риск развития плоскоклеточного рака при ахалазии кардии составляет 3-8% и возрастает с увеличением продолжительности заболевания. Этиологический фактор до конца не изучен, однако, на сегодняшний день существует три ведущие теории формирования заболевания:

1. Генетическая, предполагающая развитие патологии за счет мутации гена AAAS12q13 у детей и полиморфизма гена IL23R Arg381 Gln у взрослых.
2. Аутоиммунная – у пациентов с ахалазией в 3,6 раз чаще встречается аутоиммунная патология в сравнении с популяцией.

3. Инфекционная теория, рассматривающая *Tyranosoma cruzi* в качестве этиологического фактора развития ахалазии [14].

Клинически АК проявляется дисфагией при употреблении твердой (99%) и жидкой (95%) пищи, регургитацией и за грудиными болями. Инструментальная диагностика предполагает проведение рентгеноскопии с контрастированием, манометрии, эзофагогастроуденоскопии. При эндоскопическом осмотре полученная макроскопическая картина описывается в соответствии с классификацией Петровского Б.В., 1962 г.:

I стадия – функциональный непостоянный спазм кардии без макроскопически видимых изменений просвета пищевода, перистальтики, состояния слизистой оболочки, положения кардии и ее открытия;

II стадия – стабильный спазм кардии с умеренным расширением пищевода (до 3-4 см) и усилением перистальтики. В просвете возможно наличие слизи, остатков пищи нет. Слизистая оболочка, как правило, не изменена. Кардия обычно плотно сомкнута, но достаточно легко раскрывается при избыточной инсuffляции воздуха. При осмотре в инверсии складки в области пищеводно-желудочного перехода плотно обхватывают эндоскоп, слизистая оболочка мягкая, эластичная;

III стадия – характеризуется расширением пищевода до 4-8 см. В просвете обнаруживаются остатки жидкой и твердой пищи, обилие слизи. За счет снижения мышечного тонуса визуализируется вялая или «рваная» перистальтика с четкообразными участками неравномерного расширения просвета на разных уровнях. В дистальном отделе пищевода отмечается начинающаяся S-образная деформация с эксцентричным расположением кардии. Формирование изгиба является следствием удлинения пищевода, что верифицируется увеличением расстояния от резцов до кардии 41-45 см при норме в 38-40 см. Кардиальный жом при этом плотно сомкнут, но еще раскрывается при избыточной инсuffляции воздуха. Со стороны слизистой отмечаются начальные проявления эзофагита – утолщение и гиперемия в дистальном отделе;

IV стадия – диагностируется при резко выраженном стенозе кардии со значительной дилатацией, удлинением и S-образной деформацией. Пищевод приобретает вид неперистальтирующего мешка с шириной просвета более 8-10 см, в котором содержится большое количество жидкости и остатков пищи. Слизистая оболочка утолщена, рыхлая, нередко эрозирована, отмечается поперечная складчатость, могут визуализироваться рубцовые изменения. Часто просвет органа заканчивается слепо, кардия резко смещается в сторону и за счет фиброза нередко не смыкается плотно. Расстояние от резцов до кардиального жома в ряде случаев достигает 45-70 см.

Детальный осмотр пищевода на III и IV стадиях заболевания существенно отягощается наличием содержимого и выраженной деформацией просвета и требует претенциозного подхода в профилактике перфорации органа. На поздних стадиях процесса важное значение имеет дифференциальная диагностика с кардиоэзофагеальным раком. При обнаружении локальных изменений со стороны слизистой требуется выполнение прицельной биопсии [15].

Кроме того, важное значение имеет подразделение ахалазии кардии на основании выраженности и преобладания дисмоторных нарушений пищевода, ключевыми из которых считаются: гипертензия нижнего пищеводного сфинктера, диффузный спазм пищевода, неспецифическая или неэффективная моторика пищевода. Согласно Чикагской классификации выделяют 3 типа ахалазии. Первый характеризуется отсутствием сократительной способности грудного отдела пищевода. Второй тип – нормальной перистальтической волной с равномерным спастическим сокращением умеренной интенсивности по всей длине пищевода от верхнего до нижнего пищеводных сфинктеров. При третьем типе наблюдается выраженная гипермоторная дискинезия, характеризующаяся отдельными эпизодами или преждевременными спастическими сокращениями в дистальном отделе пищевода [16].

Лечение ранних стадий ахалазии кардии предполагает применение неоперативных методов, к числу которых относится эндоскопическое интрамуральное введение ботулотоксина и баллонная дилатация, причем последняя эффективно исключительно при II типе ахалазии по Чикагской классификации. Малоинвазивным внутрипросветным методом, обладающим высокой эффективностью и обеспечивающим прямой доступ для воздействия на мышечный слой через просвет пищевода, является пероральная эндоскопическая миотомия, разработанная Н. Inoue в 2007 году и включенная в категорию «золотого стандарта» лечения ахалазии кардии. Среди хирургических методов лечения преимущественным является лапароскопическая кардиомиотомия [17, 18].

К числу патологических состояний, способствующих нарушению физиологического пассажа пищи по пищеводу и являющихся предраковым состоянием, относится рубцовая стриктура пищевода. Преимущественное клиническое значение в данном ракурсе имеют постожоговые стенозы (кислотные и щелочные), в зоне пептических сужений малигнизация обнаруживается реже. Известно, что на сегодняшний день рубцовые стриктуры пищевода в 69% случаях являются причиной дисфагии, причем 80% в их структуре составляет пептический стеноз, 20% – постожоговый [19]. Эндоскопическая верификация постожогового рубцового стеноза при наличии соответствующего анамнеза не вызывает трудностей и в зависимости от выраженности последнего классифицируется по 4 степеням: I степень – на участке сужения диаметр пищевода составляет от 9 до 11 мм; II степень – отмечается сужение просвета пищевода до 6-8 мм; III степень – диаметр пищевода на участке стеноза равен 3-5 мм; IV степень – просвет пищевода сужен до 1-2 мм или полностью облитерирован.

Изменения со стороны слизистой оболочки носят воспалительный характер и в большинстве случаев проявляются в виде эрозивного эзофагита. В ряде случаев постожоговые стриктуры сопровождаются формированием язвенного дефекта, способствующего впоследствии усугублению рубцевания за счет формирования свежих грануляций в краях [20].

Инициация неопластического процесса в пределах рубцовых сужений осуществляется под воздействием ряда факторов, каждый из которых сопряжен с выраженностью и длительностью течения хронического воспаления в слизистом и подслизистом слоях. К числу ведущих причин малигнизации относятся: застой пищи в пределах супрастенотического расширения, локальное нарушение трофики тканей, обусловленное фиброзом межклеточного матрикса, и угнетение естественных механизмов местного иммунного ответа за счет агрессивного воздействия химического фактора. Малигнизация зоны постожогового стеноза характеризуется выявлением фокусов плоскоклеточного рака с преимущественным интрамуральным ростом, имитирующим рецидив стеноза, в то время как при присоединении эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса осуществляется формирование веррукозной (ороговевающей) карциномы, наиболее характерной для полости рта, гортаноглотки и зон пептического стеноза пищевода. Уточняющим методом диагностики является осмотр в режиме NBI с увеличением и последующей прицельной биопсией из зоны с патологически измененными интраэпителиальными папиллярными капиллярными петлями [21].

В лечении постожоговых стриктур пищевода преимущественное значение отводится внутрипросветным дилатирующим методикам, к числу которых относятся бужирование и баллонная дилатация (эндоскопические и по струне-направителю) [22]. Противовоспалительная терапия включает инфузионные курсы глюкокортикостероидов. В 2012 году в Читинской медицинской академии был разработан и успешно применяется метод эндоскопической аргоноплазменной реканализации рубцовых стриктур пищевода, включающий сочетание двух терапевтических эффектов – восстановление проходимости органа и купирование воспалительного процесса. При использовании данного метода лечения у больных с пептическими стриктурами хороший клинический эффект отмечен в 58,8% случаев, удовлетворительный – в 11,8%, что достоверно выше по сравнению с группой больных, которым проводили бужирование стриктуры [23, 24]. В случае

неэффективности внутрипросветного лечения и при обнаружении признаков малигнизации зоны стриктур выполняется экстирпация пищевода с последующей пластикой желудочной или кишечной трубкой.

В настоящее время активно изучается теория влияния вирусного фактора в процессе онкогенеза. Наиболее изученным в рамках данного вопроса считается вирус папилломы человека (ВПЧ/HPV), относящийся к этиологической причине возникновения рака шейки матки. Роль контаминации ВПЧ в толще многослойного плоского эпителия пищевода до конца не изучена и остается спорной, поскольку у 50% пациентов с папилломатозом тесты остаются отрицательными. Отчасти данный факт объясняется наличием «серой зоны» тестирования на ВПЧ, подразумевающей отсутствие реактивов на обнаружение более чем 60 подтипов вируса. В то же время папилломатоз остается крайне редкой патологией пищевода и насчитывает менее 20 литературных описаний, в связи с чем нет четких эпидемиологических данных и методических рекомендаций, однако, согласно английским публикациям, у 6 из 10 пациентов с папилломатозом обнаруживалась малигнизация образования [25].

Макроскопически папилломатоз визуализируется в виде множественных или одиночных крупных разрастаний по типу «цветной капусты» белесовато-розового цвета рыхлой консистенции. Распространенность процесса может быть различной и во многом зависит от продолжительности заболевания. Клинические проявления ограничиваются дисфагическими явлениями, напрямую зависящими от размеров образований [26]. Дополнительно осуществляется увеличительный осмотр в режиме NBI (осмотр IPCL) и с хромоскопией. В качестве красителей используется 0,1% раствор Индигокармина для оценки рельефа и структуры слизистой и в меньшей степени 1-2% раствор Люголя для верификации диспластических изменений. Забор биопсийного материала при обнаружении папилломатоза является обязательным, однако, четких рекомендаций по данному вопросу нет. При множественных образованиях предпочтительна биопсия из наиболее крупных, при одиночных массивных разрастаниях - из наиболее подозрительных участков [27].

Лечебная тактика при папилломатозе радикальна и предполагает удаление всех находок. В отношении мелких одиночных папилломатозных разрастаний применимы методы «горячей биопсии» и резекции слизистой, в отношении более крупных целесообразно использование комбинированных методик, обеспечивающих полное удаление и профилактику рецидива. В настоящее время разработана двухэтапная методика, включающая первоначальную петлевую резекцию слизистой с аргоноплазменной коагуляцией ложа, а по истечении 2-х недель – фотодинамическую терапию или радиочастотную абляцию. Также в рамках комплексного лечения папилломатоза рекомендуется проведение противовирусной (анти-HPV) терапии [28].

Еще более редкой патологией, требующей осторожности, является синдром Пламмера-Винсона. Данное патологическое состояние остается малоизученным, однако, крайне специфично в своих проявлениях и характеризуется клинической триадой: посткрикоидной (ниже уровня перстневидного хряща) дисфагией, железодефицитной анемией и мембранозными стриктурами проксимального отдела пищевода. Этиологические и эпидемиологические данные на сегодняшний день отсутствуют, немногочисленные литературные публикации клинических случаев в качестве группы риска позволяют выделить женщин европеоидной расы в возрасте от 40 до 70 лет. Вероятность развития плоскоклеточного рака пищевода и глотки достигает 3-15%, преимущественно у женщин 15-50 лет, и связана с атрофическими и дискератическими изменениями слизистой в зоне рубцовых мембран пищевода, имеющих тенденцию к распространению на глотку [29].

Основные клинические проявления заболевания, как правило, связаны с развивающейся железодефицитной анемией, доминирующими среди них являются слабость, бледность, тахикардия. Посткрикоидная дисфагия характеризуется безболезненностью и непостоянством проявления, однако, по мере прогрессирования заболевания в течение нескольких лет констатируется чаще и распространяется преимущественно на твердую пищу. Диагностическая тактика предполагает подтверждение сидеропении и эндоскопическую или

рентгеноскопическую верификацию мембранозных перепонок проксимального отдела пищевода [30].

При эзофагоскопии в верхней трети пищевода обнаруживаются тонкие гладкие стриктуры серого цвета, состоящие из тонкого эпителиального и подслизистого слоев, с эксцентричным или центральным входом и распространением от передней стенки к боковой. Последний факт объясняет редкость полного перекрытия просвета и частоту пропуска и случайного разрыва мембран при первичном осмотре [31].

Лечебная тактика включает два основных звена: восполнение дефицита железа и восстановление проходимости пищевода в случае развития клиники дисфагии. В большинстве случаев экзогенная компенсация анемии и улучшение качества продуктов питания нередко благотворно влияет на клиническое течение заболевания, однако, несмотря на наличие публикаций об уменьшении стеноза при восполнении дефицита железа, четкой корреляции между выраженностью анемии и формированием мембранозных стриктур на сегодняшний день выявить не удастся [32]. Дилатирующие методики включают бужирование и баллонную дилатацию под эндоскопическим контролем. Нередко для купирования дисфагии одного сеанса бывает достаточно, проведение курса дилатации в большей степени направлено на профилактику рецидива. При этом прогноз заболевания является благоприятным, динамическое наблюдение включает эндоскопический контроль минимум 1 раз в год с высоким уровнем онконастороженности в отношении плоскоклеточного рака пищевода и глотки [33].

В рамках обсуждения онкологических рисков особое место всегда отводится вопросам наследственной обусловленности, причем генетическая предрасположенность нередко реализуется в виде предракового состояния. В отношении плоскоклеточного рака пищевода особого внимания заслуживает тилоз (кератодермия), представляющий собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся локальным пальмарным и плантарным гиперкератозом. Причиной развития аномального плоского эпителия кожи, а впоследствии и слизистой пищевода, служит мутация в геномном интервале RHBDF2 хромосомной области 17q25, отвечающей за кодирование ромбоидной протеазы iRhom2. Непосредственным отражением данной поломки является неконтролируемая пролиферация кератиноцитов, являющаяся субстратом для инициации дальнейших диспластических процессов. Риск развития плоскоклеточного рака пищевода к 45 годам достигает 37-45%, к 70-летнему возрасту превышает 90% [34, 35].

Диагностика тилоза основана на констатации семейного анамнеза, обнаружении специфических кожных изменений, эндоскопическом осмотре и генетической верификации заболевания [36]. Эндоскопически специфическое поражение пищевода визуализируется в виде мелких до 2-5 мм белесоватых полиповидных бляшек, разбросанных по всему пищеводу. Дополнительный метод включают осмотр в узком спектре с увеличением и направлен на поиск диспластических изменений в соответствии с классификацией интраэпителиальных папиллярных капиллярных петель (Epoie). Также возможно выполнение хромоэндоскопического исследования с 1-2% раствором Люголя, однако исследование в NBI-режиме остается более предпочтительным. Эндоскопический мониторинг рекомендуется пациентам с подтвержденным диагнозом тилоза с 20 лет и включает ежегодное проведение эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией из измененных участков и четырехквadrантной биопсией в верхней, средней и нижней третях пищевода [34].

Лечение включает специфическую терапию основного состояния, при обнаружении признаков дисплазии в пищеводе применяются внутрипросветные оперативные методики. Своевременное удаление образований обеспечивает благоприятный исход [35].

Редкость обнаружения вышеизложенных заболеваний во многом определяет сопутствующие трудности в выявлении, мониторинге и выработке лечебной тактики. Отсутствие эмпирического опыта нередко повышает риск пропуска данной патологии или несвоевременного ее лечения. В противовес данному обстоятельству следует рассматривать диагностическую настороженность эндоскописта, направленную на непривычные для

рутинной практики находки и особенно ценную в рамках верификации конкретного заболевания и онкопрофилактики.

Список литературы:

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015. 65. 87-108.
2. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J. Gastrointest. Oncol.* May 15, 2014. 6(5). 112-120. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
3. Qie S. et al. Targeting glutamine-addiction and overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in human esophageal squamous cell carcinoma. *Nature Communications*. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-09179-w.
4. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Гладков О.А., Давыдов М.М. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019. 9. 294-307.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020. Available online. Last accessed May 12, 2020.
6. Di. L., Fu. K., Wu. X. et al. Endoscopic features and associated histology of an basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus at the very early stage. *BMC Cancer* 19. 2019. 513. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5749-3>.
7. Sun Y., Zhang T., Wu W., Zhao D., Zhang N., Cui Y., Liu Y., Gu J., Lu P., Xue F., Yu J., Wang J. Risk Factors Associated with Precancerous Lesions of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Screening Study in a High Risk Chinese Population. *J. Cancer*. 2019. 10(14). 3284-3290. doi:10.7150/jca.29979.
8. Waintraub D.J., Serouya S., Wang L.S. An Incidental Finding of Esophageal Parakeratosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016. 14:xxiii.
9. Huang J. et al. Esophageal Epidermoid Metaplasia in an Obese Patient with Ehlers-Danlos Disease. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2019. 6 (12). 1-3.
10. Singhi A., Arnold C., Lam-Himlin D. et al. Targeted next-generation sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. *Mod. Pathol.* 2017. 30. 1613-1621. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.73>.
11. Hernandez P.V., Snyder D., Kahn A., Wang K.K., Katzka D.A., Horsley-Silva J.L. Esophageal Leukoplakia. *ACG Case Reports Journal*. September 2019. 6(9). e00213. doi: 10.14309/crj.0000000000000213.
12. Cottreau J., Gruchy S., Kamionek M., Lauwers G.Y., Arnason T. Prevalence of oesophageal epidermoid metaplasia in 1048 consecutive patients and 58 patients with squamous neoplasms. *Histopathology*. June 2016. 68(7). 988-995. <https://doi.org/10.1111/his.12886>.
13. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavinal L. Esophagectomy for endstage achalasia: systematic review and meta-analysis. *World J. Surg.* 2018. 42. 1469-1476.
14. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. 48. 484-490.
15. Roman S., Huot L., Zerbib F. et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2016. 111. 372-380.
16. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015. 27. 160-174.
17. Zaninotto G., Leusink A., Markar S.R. Management of Achalasia in 2019. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019 Apr 24. doi: 10.1097/MOG. 0000000000000544.
18. Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2020 Jan. 65(1). 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3.

19. Le Naoures P., Hamy A., Lerolle N., Métivier E., Lermite E., Venara A. Risk factors for symptomatic esophageal stricture after caustic ingestion—a retrospective cohort study. *Dis. Esophagus*. 2017 Jun 01. 30(6). 1-6.
20. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. Результаты лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода методом бужирования. *Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)*. 2016. 2. 68-74.
21. Cheng Y.F., Chen H.S., Wu S.C., Chen H.C., Hung W.H., Lin C.H., Wang B.Y. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med*. 2018 Sep. 7(9). 4193-4201.
22. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Внутривисцеральные дилатирующие методы лечения доброкачественных рубцовых стриктур пищевода. *Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал)*. 2015. 5. 277-282.
23. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л. Результаты лечения пациентов с доброкачественными рубцовыми сужениями пищевода эндоскопическим методом. *Врач-аспирант*. 2016. 76 (3). 15-21.
24. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Эндоскопическое лечение рубцовых стриктур пищевода с использованием ионизированной аргоновой плазмы (с комментарием). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016. 10. 16-20.
25. Cho J.Y., Cheung D.Y., Kim T.J., Kim J.K. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma *in situ* Arising from Esophageal Squamous Papilloma. *Clin. Endosc*. 2019 Jan. 52(1). 72-75. Published on line 2018 Jul 18. doi: 10.5946/ce.2018.058.
26. d'Huart M.C., Chevaux J.B., Bressenot A.M. et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France. *Endosc. Int. Open*. 2015. 3. 101-106.
27. Pantham G., Ganesan S., Einstadter D., Jin G., Weinberg A., Fass R. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. *Dis. Esophagus*. 2017. 30. 1-5.
28. Del Genio G., Del Genio F., Schettino P. et al. Esophageal papilloma: flexible endoscopic ablation by radiofrequency. *World J. Gastrointest. Endosc*. 2015. 7. 290-294.
29. Field Z., Russin M., Kropf J., Olivier M., Ge L., Galili Y., Carlan S.J.. Plummer-Vinson Syndrome and Heart Failure: An Unusual Association in an African American Woman. *Am. J. Case Rep*. 2019. 20. 1264-1267. Published online 2019 Aug 27. doi: 10.12659/AJCR.916823.
30. Lo K.B., Albano J., Sandhu N., Candelario N. Plummer-Vinson syndrome: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Health care*. 19 June 2019. 12. 471-477. doi <https://doi.org/10.2147/JMDH.S180410>.
31. Hirose T., Funasaka K., Furukawa K., Yamamura T., Ishikawa T., Ohno E., Nakamura M., Kawashima H., Miyahara R., Hirooka Y. Plummer-Vinson Syndrome with Esophageal Web Formation in which Detailed Endoscopic Images Were Obtained. *Intern Med*. 2019 Mar 15. 58(6). 785-789. Published on line 2018 Nov 19. doi: 10.2169/internalmedicine.1628-18.
32. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: Current insights. *J. Blood Med*. 2017. 8. 175-84.
33. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis. Esophagus*. 2016 Oct. 29(7). 837-841.
34. Surapanenia B.K., Kancharlab P., Vinayek R., Dutta S.K., Goldfingerb M. Uncommon Endoscopic Findings in a Tylosis Patient: A Case Report. *Case Rep. Oncol*. 2019. 12. 385-390. DOI: 10.1159/000500082 Published online: May 23, 2019.
35. Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kelsell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015 Sep. 10(1). 126.
36. Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group; Asan University; BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017 Jan. 12. 541(7636):169-75.

References:

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015. 65. 87-108.
2. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. World J. Gastrointest. Oncol. May 15, 2014. 6(5). 112-120. doi: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
3. Qie S. et al. Targeting glutamine-addiction and overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in human esophageal squamous cell carcinoma. Nature Communications. 2019. DOI: 10.1038/s41467-019-09179-w.
4. Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., Gamayunov S.V., Gladkov O.A., Davydov M.M., et.al. Practical guidelines for drug treatment of cancer of esophagus and esophageal-gastric junction. Malignant tumors: Practical guidelines. RUSSCO #3s2. 2019. 9. 294-307. in Russian.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2020. Available online. Last accessed May 12, 2020.
6. Di. L., Fu. K., Wu. X. et al. Endoscopic features and associated histology of an basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus at the very early stage. BMC Cancer 19. 2019. 513. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5749-3>.
7. Sun Y., Zhang T., Wu W., Zhao D., Zhang N., Cui Y., Liu Y., Gu J., Lu P., Xue F., Yu J., Wang J. Risk Factors Associated with Precancerous Lesions of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Screening Study in a High Risk Chinese Population. J. Cancer. 2019. 10(14). 3284-3290. doi:10.7150/jca.29979.
8. Waintraub D.J., Serouya S., Wang L.S. An Incidental Finding of Esophageal Parakeratosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2016. 14:xxiii.
9. Huang J. et al. Esophageal Epidermoid Metaplasia in an Obese Patient with Ehlers-Danlos Disease. EC Gastroenterology and Digestive System. 2019. 6 (12). 1-3.
10. Singhi A., Arnold C., Lam-Himlin D. et al. Targeted next-generation sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. Mod. Pathol. 2017. 30. 1613-1621. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.73>.
11. Hernandez P.V., Snyder D., Kahn A., Wang K.K., Katzka D.A., Horsley-Silva J.L. Esophageal Leukoplakia. ACG Case Reports Journal. September 2019. 6(9). e00213. doi: 10.14309/crj.0000000000000213.
12. Cottreau J., Gruchy S., Kamionek M., Lauwers G.Y., Arnason T. Prevalence of oesophageal epidermoid metaplasia in 1048 consecutive patients and 58 patients with squamous neoplasms. Histopathology. June 2016. 68(7). 988-995. <https://doi.org/10.1111/his.12886>.
13. Aiolfi A., Asti E., Bonitta G., Bonavinal L. Esophagectomy for endstage achalasia: systematic review and meta-analysis. World J. Surg. 2018. 42. 1469-1476.
14. Moonen A., Boeckxstaens G. Current diagnosis and management of achalasia. J. Clin. Gastroenterol. 2014. 48. 484-490.
15. Roman S., Huot L., Zerbib F. et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. Am. J. Gastroenterol. 2016. 111. 372-380.
16. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol. Motil. 2015. 27. 160-174.
17. Zaninotto G., Leusink A., Markar S.R. Management of Achalasia in 2019. Curr. Opin. Gastroenterol. 2019 Apr 24. doi: 10.1097/MOG. 0000000000000544.
18. Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. Dig. Dis. Sci. 2020 Jan. 65(1). 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3.
19. Le Naoures P., Hamy A., Lerolle N., Métivier E., Lermite E., Venara A. Risk factors for symptomatic esophageal stricture after caustic ingestion-a retrospective cohort study. Dis. Esophagus. 2017 Jun 01. 30(6). 1-6.

20. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L. The results of treatment by bougienage method of patients with benign cicatricial esophageal structures. Modern problems of science and education (electronic scientific journal). 2016. 2. 68-74. in Russian.
21. Cheng Y.F., Chen H.S., Wu S.C., Chen H.C., Hung W.H., Lin C.H., Wang B.Y. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan. *Cancer Med.* 2018 Sep. 7(9). 4193-4201.
22. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Intraluminal dilated methods for treatment of benign cicatricial strictures of the esophagus. Modern problems of science and education (electronic scientific journal). 2015. 5. 277-282. in Russian.
23. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L. The results of endoscopic treatment of patients with benign cicatricial esophageal structures. *Vrach-aspirant.* 2016. 76 (3). 15-21. in Russian.
24. Skazhutina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Endoscopic treatment of esophageal cicatricial structures using ionized argon plasma (with commentary). *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016. 10. 16-20. in Russian.
25. Cho J.Y., Cheung D.Y., Kim T.J., Kim J.K. A Case of Esophageal Squamous Cell Carcinoma *in situ* Arising from Esophageal Squamous Papilloma. *Clin. Endosc.* 2019 Jan. 52(1). 72-75. Published on line 2018 Jul 18. doi: 10.5946/ce.2018.058.
26. d'Huart M.C., Chevaux J.B., Bressenot A.M. et al. Prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) and associated cancer in northeastern France. *Endosc. Int. Open.* 2015. 3. 101-106.
27. Pantham G., Ganesan S., Einstadter D., Jin G., Weinberg A., Fass R. Assessment of the incidence of squamous cell papilloma of the esophagus and the presence of high-risk human papilloma virus. *Dis. Esophagus.* 2017. 30. 1-5.
28. Del Genio G., Del Genio F., Schettino P. et al. Esophageal papilloma: flexible endoscopic ablation by radiofrequency. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015. 7. 290-294.
29. Field Z., Russin M., Kropf J., Olivier M., Ge L., Galili Y., Carlan S.J.. Plummer-Vinson Syndrome and Heart Failure: An Unusual Association in an African American Woman. *Am. J. Case Rep.* 2019. 20. 1264-1267. Published online 2019 Aug 27. doi: 10.12659/AJCR.916823.
30. Lo K.B., Albano J., Sandhu N., Candelario N. Plummer-Vinson syndrome: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Health care.* 19 June 2019. 12. 471-477. doi <https://doi.org/10.2147/JMDH.S180410>.
31. Hirose T., Funasaka K., Furukawa K., Yamamura T., Ishikawa T., Ohno E., Nakamura M., Kawashima H., Miyahara R., Hirooka Y. Plummer-Vinson Syndrome with Esophageal Web Formation in which Detailed Endoscopic Images Were Obtained. *Intern Med.* 2019 Mar 15. 58(6). 785-789. Published on line 2018 Nov 19. doi: 10.2169/internalmedicine.1628-18.
32. Goel A., Bakshi S.S., Soni N., Chhavi N. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: Current insights. *J. Blood Med.* 2017. 8. 175-84.
33. Goel A., Lakshmi C.P., Bakshi S.S., Soni N., Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis. Esophagus.* 2016 Oct. 29(7). 837-841.
34. Surapanenia B.K., Kancharlab P., Vinayekc R., Dutta S.K., Goldfingerb M. Uncommon Endoscopic Findings in a Tylosis Patient: A Case Report. *Case Rep. Oncol.* 2019. 12. 385-390. DOI: 10.1159/000500082 Published online: May 23, 2019.
35. Ellis A., Risk J.M., Maruthappu T., Kellsell D.P. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015 Sep. 10(1). 126.
36. Cancer Genome Atlas Research Network; Analysis Working Group; Asan University; BC Cancer Agency, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature.* 2017 Jan. 12. 541(7636):169-75.