

ФГБУ «НИИ ОНКОЛОГИИ ИМ.Н.Н.ПЕТРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Дворецкий Сергей Юрьевич

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
БРАХИТЕРАПИИ И МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ

14.01.12 – онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Левченко Е.В.

Санкт-Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР.....	8
ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА.....	21
1.1. Эпидемиология и прогноз лечения рака пищевода....	21
1.2. Факторы риска возникновения рака пищевода.....	23
1.3. Прогностические факторы рака пищевода.....	25
1.4. Диагностика и стадирование рака пищевода.....	27
1.4.1. Традиционные методы диагностики рака пищевода.	28
1.4.2. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака пищевода.....	30
1.5. Классификация рака пищевода.....	32
1.6. Методы лечения рака пищевода.....	33
1.6.1. Внутрипросветная эндоскопическая хирургия.....	33
1.6.1.1. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода и подслизистая диссекция опухоли.....	34
1.6.1.2. Эндоскопическая фотодинамическая терапия.....	35
1.6.1.3. Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода.....	36
1.6.1.4. Стентирование пищевода.....	37
1.6.2. Хирургический метод лечения рака пищевода.....	39
1.6.2.1. «Открытая» хирургия рака пищевода.....	39
1.6.2.1.1. Показания к хирургическому лечению рака пищевода.....	40
1.6.2.1.2. Операционный доступ в хирургии рака пищевода....	40

1.6.2.1.3.	Выбор объема лимфодиссекции при хирургическом лечение рака пищевода.....	44
1.6.2.1.4.	Локализация анастомоза при пластике пищевода желудком.....	47
1.6.2.1.5.	Путь проведения трансплантата пищевода.....	49
1.6.2.1.6.	Шов пищеводно-желудочного анастомоза.....	51
1.6.2.2.	Минимальноинвазивная хирургия пищевода.....	52
1.6.2.2.1.	История внедрения эндовидеохирургических технологий.....	52
1.6.2.2.2.	Виды минимальноинвазивных эзофагэктомий.....	53
1.6.2.2.3.	Доступы, используемые при минимальноинвазивных эзофагэктомиях.....	55
1.6.2.2.4.	Сравнительный анализ результатов минимальноинвазивных эзофагэктомий и «открытых» операций.....	57
1.6.2.2.5.	Робот-ассистированная хирургия пищевода.....	60
1.6.3.	Химиотерапия рака пищевода.....	61
1.6.4.	Лучевая терапия рака пищевода.....	63
1.6.4.1.	Дистанционная лучевая терапия рака пищевода.....	63
1.6.4.2.	Брахитерапия рака пищевода.....	65
1.6.4.3.	Сочетанная лучевая терапия рака пищевода.....	68
1.6.5.	Комбинированное лечение рака пищевода.....	69
1.6.5.1.	Химиолучевая терапия рака пищевода.....	69
1.6.5.2.	Сочетанная химиолучевая терапия рака пищевода...	71
1.6.6.	Комплексное лечение рака пищевода.....	72
1.6.6.1.	Неoadьювантная химиотерапия рака пищевода.....	72
1.6.6.2.	Неoadьювантная лучевая терапия рака пищевода.....	74
1.6.6.3.	Неoadьювантная химиолучевая терапия рака пищевода.....	74

1.6.6.4.	Адьювантная лучевая терапия рака пищевода.....	80
1.6.6.5.	Адьювантная химиотерапия рака пищевода.....	81
1.6.6.6.	Адьювантная химиолучевая терапия рака пищевода.....	82
ГЛАВА 2.	ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..	89
2.1.	Характеристика наблюдаемых больных	89
2.2.	Характеристика инструментальных методов исследования.....	93
2.3.	Характеристика морфологических методов исследования.....	97
2.4.	Характеристика инструментального обеспечения и методов лечения.....	98
2.5.	Характеристика методов изучения результатов лечения.....	122
2.6.	Характеристика методов статистической обработки результатов исследования.....	122
ГЛАВА 3.	КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА.....	124
3.1.	Лучевая терапия рака пищевода.....	124
3.1.1.	Дистанционная лучевая терапия рака пищевода.....	124
3.1.2.	Брахитерапия рака пищевода.....	127
3.1.3.	Сочетанная лучевая терапия рака пищевода.....	131
3.2.	Химиолучевая терапия рака пищевода.....	135
3.2.1.	Химиолучевая терапия рака пищевода с дистанционной лучевой терапией.....	135
3.2.2.	Химиолучевая терапия рака пищевода с брахитерапией.....	137
3.2.3.	Химиолучевая терапия рака пищевода с сочетанной	

	лучевой терапией.....	140
3.3.	Симптоматическое эндоскопическое лечение рака пищевода.....	143
3.3.1.	Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода.....	143
3.3.2.	Эндоскопическое стентирование пищевода.....	145
3.4.	Сравнительный анализ результатов консервативного лечения рака пищевода.....	147
3.4.1.	Сравнительный анализ результатов консервативного лечения рака пищевода с использованием лучевой терапии.....	147
3.4.2.	Сравнительный анализ результатов комбинированного химиолучевого лечения рака пищевода.....	152
3.4.3.	Сравнительный анализ результатов симптоматического эндоскопического лечения рака пищевода.....	157
3.4.4.	Сравнительный анализ эффективности паллиативной химиотерапии и симптоматического эндоскопического лечения рака пищевода.....	161
ГЛАВА 4.	ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА	166
4.1.	Только хирургический метод лечения рака пищевода.....	166
4.2.	Неoadьювантная химиолучевая терапия рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии.....	175
4.3.	Неoadьювантная химиолучевая терапия с	

	использованием внутривидовой	
	брахитерапии.....	190
ГЛАВА 5.	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ	
	КОМПЛЕКСНОГО И ТОЛЬКО	
	ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РАКА	
	ПИЩЕВОДА.....	207
5.1.	Непосредственные результаты комплексного и	
	только хирургического метода лечения рака	
	пищевода.....	207
5.2.	Отдаленные результаты комплексного и только	
	хирургического метода лечения рака пищевода.....	217
ГЛАВА 6.	НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ	
	РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ	
	МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНЫХ	
	ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИЕ	
	РАКА ПИЩЕВОДА	233
6.1.	Минимальноинвазивная эзофагэктомия в только	
	хирургическом лечение рака пищевода.....	233
6.2.	Минимальноинвазивная эзофагэктомия в	
	комплексном лечение рака пищевода с	
	использованием дистанционной лучевой	
	терапии.....	241
6.3.	Минимальноинвазивная эзофагэктомия в	
	комплексном лечение рака пищевода с	
	использованием брахитерапии.....	252
6.4.	Сравнительный анализ результатов	
	минимальноинвазивных и гибридных	
	минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных	
	раком пищевода.....	262

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	272
ВЫВОДЫ.....	305
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	309
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	311
ПРИЛОЖЕНИЯ	356

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АББРЕВИАТУР

АПР	-	Аргоноплазменная реканализация
АПР+Стент	-	Аргоноплазменная реканализация с последующим стентированием
АПР+ХТ	-	Аргоноплазменная реканализация с последующим проведением химиотерапии
БТ	-	Брахитерапия
БТ+ХТ	-	Комбинированная химиолучевая терапия с использованием брахитерапии
Гр	-	Грей
ГЭРБ	-	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДЛТ	-	Дистанционная лучевая терапия
ДЛТ+ХТ	-	Комбинированная химиолучевая терапия с использованием дистанционной лучевой терапии
КТ	-	Компьютерная томография
ЛС	-	Лапароскопия
МИТ	-	Минимальноинвазивные технологии
МРТ	-	Магнитно-резонансная томография
НАБТ+ХТ	-	Неoadъювантное химиолучевое лечение с использованием брахитерапии
НАДЛТ+ХТ	-	Неoadъювантное химиолучевое лечение с использованием дистанционной лучевой терапии
НАХТ	-	Неoadъювантная химиотерапия
НАЛТ	-	Неoadъювантная лучевая терапия
ОЭ	-	«Открытая» эзофагэктомия
ПХТ	-	Полихимиотерапия
ПЭТ	-	Позитронно-эмиссионная томография
Плоск.	-	Плоскоклеточный рака пищевода
РКИ	-	Рандомизированное контролируемое исследование

РОД	-	Разовая очаговая доза
РП	-	Рак пищевода
СЛТ+ХТ	-	Комбинированная химиолучевая терапия с использованием сочетанной лучевой терапии
СЛТ	-	Сочетанная лучевая терапия
СОД	-	Суммарная очаговая доза
СТ.СВ.	-	Степень свободы
ТАБ	-	Тонкоигольная аспирационная биопсия
ТС	-	Торакоскопия
ТТР	-	Трансторакальная резекция
ТХР	-	Трансхиатальная резекция
ФДТ	-	Фотодинамическая терапия
ХЛТ	-	Химиолучевая терапия
ХТ	-	Химиотерапия
ЭПС	-	Эндоскопическая подслизистая диссекция
ЭРСР	-	Эндоскопическая резекция слизистой пищевода
ЭС	-	Эзофагоскопия
ЭСГ	-	Эндосонография
НМІЕ	-	Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия
МІЕ	-	Минимальноинвазивная эзофагэктомия

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода – это высоко злокачественное и трудно поддающееся лечению заболевание, которое занимает 8 место в мире в структуре онкологической заболеваемости и 6 место среди причин онкологической смертности [366]. Рак пищевода имеет один из самых высоких индексов агрессивности опухоли (соотношение числа умерших к количеству заболевших), равный 0,87 [379].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации в 2012 году РП имел удельный вес 2,4% среди мужчин и 0,6% среди женщин. Стандартизированный показатель заболеваемости у мужчин составил 6,3 на 100 тыс. населения, для женщин – 0,93. Несмотря на умеренные показатели заболеваемости, РП входит в «десятку лидеров» злокачественных новообразований с наихудшим прогнозом [14].

Одногодичная летальность при РП находится на первом месте среди онкологических больных, достигая 65-80% [36, 55]. Относительная 5-летняя выживаемость больных РП не превышает 10-15% как в России, так и в Европе [36, 37].

Главными причинами, вызывающими плоскоклеточный РП являются злоупотребление алкоголем и курение, а также особенности питания, связанные с употреблением горячих напитков и грубой пищи [155, 225]. Основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [17]. За последнее время отмечена тенденция роста аденокарциномы пищевода. В ряде стран Западной Европы её частота уже превышает 50% [113].

Лечение РП остается одной из сложных и нерешенных проблем современной клинической онкологии. Причинами фатального характера заболевания являются трудности выявления ранних форм РП, что обусловлено скрытым и агрессивным течением заболевания. У 70% вновь выявленных больных диагностируется III-IV стадия заболевания [9].

Ранняя диссеминация опухоли объясняет плохой прогноз течения заболевания у больных РП. Так если при локализованной форме 5-летняя выживаемость составляет 37,8%, то при наличии метастазов в лимфатических узлах она драматически снижается вдвое и составляет уже 19,8%, а при наличии отдаленных метастазов - всего 3% [379]. При отсутствии возможности радикального лечения прогноз безнадежен и средняя продолжительность жизни составляет 5-8 месяцев [51].

Хирургический метод до сих пор остается основным в лечение больных РП. Современные достижения медицины позволили снизить частоту послеоперационных осложнений до 25-45%, а послеоперационную летальность - до 4-10%, однако резектабельность РП колеблется в пределах 60-80% [9]. При местнораспространенном РП хирургический метод применим только у 10-30% впервые выявленных больных [58].

Результаты только хирургического метода лечения РП по-прежнему остаются неудовлетворительными. В течение первого года после операции рецидив заболевания возникает в 54-79% случаев [182]. У больных с метастазами РП в регионарные лимфатические узлы 5-летняя выживаемость не превышает 25% [38, 330]. Медиана общей выживаемости при только хирургическом методе лечения составляет всего 15 мес. [204].

В настоящее время единственное проведенное рандомизированное исследование показало преимущество непосредственных результатов минимальноинвазивных эзофагэктомий над традиционными «открытыми» операциями у больных РП. Однако оценку отдаленных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий еще предстоит проанализировать [103]. Также не изучены возможности минимальноинвазивных технологий в комплексном лечении РП.

Неудовлетворительные результаты только хирургического метода заставляют использовать мультидисциплинарный подход в лечение РП. В настоящее время ведутся поиски новых методов лечения, и их комбинаций,

направленных на снижение частоты местных рецидивов и отдаленной диссеминации опухоли.

В настоящее время предоперационная неoadьювантная химиолучевая терапия является наиболее перспективным методом лечения местнораспространенного РП [80]. Ряд исследований показали, что применение предоперационного химиолучевого лечения с дистанционной лучевой терапией позволяет достичь частоты полного ответа опухоли в 15-30% случаев и добиться 3-х летней выживаемости почти у 50% больных [321].

Однако многие авторы также схожи во мнении, что использование комплексного лечения РП в неoadьювантном режиме увеличивает риск послеоперационных осложнений и летальности [317].

Брахитерапия пищевода играет существенную роль в паллиативном лечении больных РП. Внутривосветное облучение помогает подводить к опухоли большие дозы облучения, что позволяет улучшить местный контроль над опухолью и эффективно купировать симптомы дисфагии [25].

Однако роль брахитерапии в неoadьювантном химиолучевом режиме не определена [317]. Научные исследования, посвященные комплексному лечению РП с использованием внутривосветной брахитерапии носят единичный характер, а их результаты противоречивы [154, 168, 251].

На сегодняшний день вопросы о способах и оптимальных дозах облучения в комбинации с химиотерапией все еще далеки от своего разрешения и до сих пор остаются предметом дискуссии. Многие исследователи использовали разные схемы, дозы и режимы. Результаты множества исследований носят неоднозначный, а подчас и противоречивый характер. Разнородные группы пациентов, биология опухоли и ее ответ на лечение, а также отсутствие стандартов хирургического лечения объясняют различные результаты в клиниках, занимающихся лечением РП [80].

Таким образом, актуальность проблемы данного исследования обусловлена неудовлетворительными результатами лечения рака пищевода. В

диагностике и лечение остается много нерешенных вопросов, что свидетельствует о необходимости исследований, направленных на поиск более действенных подходов при лечении рака пищевода.

Цель исследования

Улучшение непосредственных и отдаленных результатов консервативного и комплексного лечения больных раком пищевода путем использования брахитерапии как в самостоятельном режиме, так и в составе предоперационной химиолучевой терапии и минимальноинвазивных хирургических технологий.

Задачи исследования

1. Выполнить ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения больных раком пищевода.
2. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты консервативного лучевого и химиолучевого лечения рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, сочетанной лучевой терапии.
3. Оценить возможности применения аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза пищевода как самостоятельного эндоскопического метода или в составе комплексного лечения рака пищевода.
4. Изучить влияние протяженности опухоли пищевода на непосредственные и отдаленные результаты при использовании различных методов лечения рака пищевода.
5. Определить эффективность использования неoadъювантной химиолучевой терапии, основанной на сочетании брахитерапии и химиотерапии, в комплексном лечении рака пищевода.
6. Сравнить эффективность комплексного подхода с использованием дистанционной лучевой терапии и брахитерапии при лечении рака пищевода.

7. Изучить возможности применения минимальноинвазивных технологий в только хирургическом и комплексном лечении рака пищевода.

Научная новизна

В рамках одного исследования, на достаточном числе клинических наблюдений (n =556 чел.) продемонстрирована эффективность различных методов лечения РП.

В ходе проведенного исследования был разработан и применен способ комплексной магнитно-резонансной томографии при диагностике и оценки эффективности лечения РП («Способ диагностики распространения неопластического процесса пищевода», Патент на изобретение № 2566185 от 24.09.2015).

В предложенном способе комплексной МРТ при диагностике и оценки эффективности лечения РП использовалась комбинация следующих методик: получение T2 взвешенных изображений высокого разрешения, диффузионно-взвешенных изображений и T1 взвешенных изображений с применением гадолиний содержащего препарата.

Применение комплексной МРТ органов средостения позволило более достоверно оценить степень распространения РП, а также эффективность проведенного лечения. Полученные данные позволяли выбирать наиболее оптимальный метод лечения больных РП.

При раке верхнегрудного и шейного отделов пищевода, когда невозможно радикально выполнить экстирпацию пищевода, для выполнения анастомоза был впервые предложен способ транстрахеального формирования пищеводно-желудочного анастомоза на шее с последующим формированием циркулярного межтрахеального анастомоза («Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов», Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г.).

Использование данного способа позволило повысить радикальность оперативного вмешательства и снизить риск регургитации пищевых масс.

Впервые для лечения больных РП разработан и применен способ комплексного лечения, основанный на комбинации брахитерапии и химиотерапии в неoadъювантном режиме («Способ комплексного лечения местораспространенного рака грудного отдела пищевода», Патент на изобретение № 2459643 от 27.08.2012 г.).

Согласно настоящему изобретению, в способе предоперационного химиолучевого лечения местнораспространенного рака грудного отдела пищевода, основанном на комбинации внутрисветного облучения опухоли и радиомодифицирующего действия химиопрепаратов, для уменьшения местного распространения опухоли пищевода использовалось сочетание брахитерапии и химиотерапии. Применение данного способа лечения позволило повысить радикальность оперативного вмешательства за счет уменьшения размеров первичной опухоли.

Практическая значимость работы

Выполненная работа явилась всесторонним и комплексным исследованием, на основе большого клинического материала продемонстрировавшая современные, научно-обоснованные пути решения актуальной проблемы клинической онкологии - повышения эффективности лечения больных РП.

Проанализированы и сопоставлены результаты консервативного лечения РП. Доказана эффективность использования брахитерапии в консервативной лучевой и химиолучевой терапии РП. Определено значение аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза в симптоматическом и комплексном лечении.

Продемонстрировано влияние протяженности опухоли пищевода на непосредственные и отдаленные результаты только хирургического и комплексного лечения рака пищевода. Показана возможность диагностики местного распространения РП при помощи магнитно-резонансной томографии.

Доказана целесообразность проведения неoadьювантного химиолучевого лечения у больных РП с целью уменьшения местного и отдаленного распространения первичной опухоли.

Разработан способ комплексного лечения РП, основанный на комбинации брахитерапии и химиотерапии в неoadьювантном режиме. Данный способ позволил снизить высокий уровень осложнений и летальности, который был при неoadьювантном лечении с использованием дистанционной лучевой терапии. Предложенный способ индукционного химиолучевого лечения также значительно улучшил показатели отдаленной выживаемости.

Внедрены минимальноинвазивные технологии в хирургическое и комплексное лечение РП. Продемонстрирована возможность выполнения онкологически радикальных вмешательств с использованием минимальноинвазивных технологий. Доказана сопоставимость непосредственных и отдаленных результатов при использовании минимальноинвазивных хирургических технологий и традиционных «открытых» операций при лечении РП.

Личное участие автора

Участие автора выразилось в определении идеи работы и планировании исследования. Автор непосредственно принимал участие в лечении более 150 пациентов РП, у которых использовались как консервативные, так и хирургические методы лечения. Лично автором проведен сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Протяженность опухоли пищевода является существенным фактором прогноза, влияющим на непосредственные и отдаленные результаты лечения рака пищевода. При протяженности опухоли свыше 5 см комплексное лечение рака пищевода целесообразно начинать с индукционной химиолучевой терапии.

2. Консервативное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии сопровождается меньшим количеством тяжелых осложнений, чем при использовании дистанционной лучевой терапии, а непосредственные и отдаленные результаты применения данных методов облучения сопоставимы.

3. Разработанный способ комплексного лечения рака пищевода с применением аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза и брахитерапии в составе неоадьювантной химиолучевой терапии высокоэффективен при оценке лечебного патоморфоза опухоли. Его использование позволяет значительно улучшить непосредственные результаты лечения путем снижения количества осложнений и летальных исходов в сравнении с дистанционной лучевой терапией.

4. Комплексный метод лечения с использованием индукционной химиолучевой терапии наиболее эффективен у больных раком пищевода III ст. Данный мультимодальный подход позволяет в 20,1 – 26,6% случаев добиться полного лечебного патоморфоза опухоли, что существенно улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с только хирургическим лечением.

5. Метод облучения (дистанционная лучевая терапия или брахитерапия) у больных раком пищевода III ст. не влияет на частоту объективных ответов и отдаленные результаты при его использовании в предоперационном химиолучевом режиме.

б. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака пищевода с использованием минимальноинвазивных хирургических технологий сопоставимы с результатами традиционных «открытых» операций. Данные технологии могут применяться как самостоятельно, так и в составе комплексного лечения рака пищевода, не нарушая принципов онкологического радикализма.

Апробация диссертационного материала

Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической онкологии», посвященной 65-летию Санкт-Петербургского Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург, 2011), II международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2012), I Всероссийском научно-практическом семинаре «Современное состояние проблемы рака пищевода. Нерешенные вопросы и перспективы» (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации доброкачественных и злокачественных новообразований пищевода и желудка» (Санкт-Петербург, 2012), Республиканской научной конференции «Проблемы и перспективы эндоскопической хирургии» (Ташкент, 2012), 493 заседании общества онкологов совместно с 2402 заседанием Хирургического общества Пирогова, посвященном 85-летию Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, 2012), XVI Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2012), Заседании ученого совета ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 2012), 2410 заседании Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2013), III международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2013), VIII Всероссийском съезде

онкологов (Санкт-Петербург, 2013), 2421 заседании Хирургического общества Пирогова совместно с Научным обществом онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2013), II международной конференции «Школа хирургии желудка» (Санкт-Петербург, 2014), XII Научно - практической конференции с международным участием Северо-Западного федерального округа РФ «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2014), V съезде онкологов и радиологов Казахстана (Алматы, 2014), IV международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2014), 41-ой Научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Расширяя границы» (Москва, 2015), Петербургском онкологическом форуме (1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), V международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2015).

Реализация работы

Результаты работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 научных работ, из них 14 в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст изложен на 358 страницах, иллюстрирован 104 таблицами и 109 рисунками. Список литературы включает 382 источников, в том числе 76 отечественных и 306 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

1. 1. Эпидемиология и прогноз лечения рака пищевода

Рак пищевода – это высоко злокачественное и трудно поддающееся лечению заболевание, которое занимает 8 место в мире в структуре онкологической заболеваемости. По оценкам Международного агентства по исследованию рака в 2012 г. количество новых зарегистрированных случаев рака пищевода (РП) составило порядка 456 тыс. (3,2% общего количества впервые зарегистрированных случаев рака). С показателем около 400 тыс. летальных исходов (4,9% общего количества смертей от онкологических заболеваний) РП находится на 6 месте среди причин онкологической смертности [366].

Рак пищевода имеет один из самых высоких индексов агрессивности, равный 0,87 и отражающий соотношение числа умерших к количеству заболевших [379]. Средний показатель заболеваемости составляет 6 на 100 тыс. населения, при этом в эндемичных районах он может быть в 60 раз выше, чем в тех, где это заболевание носит спорадический характер [90].

Рак в верхней трети пищевода возникает в 4,1-8,7%; средней трети – 20-45,6%; нижней трети – 19-60,7% случаев [52]. Мужчины заболевают в 2-4 раза чаще женщин. Его распространённость характеризуется широкими географическими различиями. Среди мужского населения наибольший уровень заболеваемости отмечен в Южной Африке и Восточной Азии (Китай, Иран, Монголия) достигающий 22,3 на 100 тыс. чел. Умеренный – у мужчин в странах Евросоюза - 5,6 на 100 тыс. населения в год [38].

По прогнозу ряда авторов эти показатели заболеваемости сохранятся в Европе в ближайшие 5-10 лет [113, 127].

Наименьшая заболеваемость РП зафиксирована в Западной и Центральной Африке (Конго, Нигерия) – 1,4 на 100 тыс. населения.

По данным В.Д. Каприна (2014) в Российской Федерации в 2012 г было выявлено 7299 новых случаев заболевания РП. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РП имеет удельный вес 2,4% среди мужчин и 0,6% среди женщин. За 10 лет по сравнению с 2002 г среднегодового прироста заболеваемости РП не отмечено. Стандартизированный показатель заболеваемости у мужчин в 2012г составил 6,3 в год на 100 тыс. населения, для женщин – 0,93. Средний возраст заболевших мужчин составил 63,9 года; женщин – 70,9 лет. В 2012 г в России от РП умерло 6496 человек. За 10 лет по сравнению с 2002 г среднегодового прироста смертности от РП не отмечено. Несмотря на умеренные показатели заболеваемости, РП входит в «десятку лидеров» злокачественных новообразований с наихудшим прогнозом. Индекс агрессивности РП в России в 2012 году был 0,89 [14].

Во всем мире среди карцином пищевода доминирует плоскоклеточный тип опухоли. В странах так называемого «Азиатского пояса», включающего Турцию, Иран, Казахстан и Китай частота плоскоклеточного типа рака достигает 90% [171]. Преимущественная локализация плоскоклеточного РП – это средний и верхнегрудной отдел органа. Аденокарцинома пищевода встречается в 5-7% случаев. Около 75% аденокарцином локализуются в нижней трети пищевода [379]. Меланома, лейомиосаркома, карциноид и мелкоклеточный рак пищевода возникают не более чем в 1-2% случаев [84].

В развитых странах за последнее время отмечена тенденция роста числа аденокарцином пищевода. Так если 40 лет назад в США плоскоклеточный РП выявлялся более чем в 90% случаев, то сейчас превалирует аденокарцинома, составляя 80% случаев [261]. Подобная ситуация наблюдается в странах Западной Европы, где частота аденокарциномы пищевода превышает 50% [113].

Среди всех локализаций злокачественных опухолей односторонняя летальность при РП находится на первом месте и составляет 65-80% [36, 55]. Относительная 5-летняя выживаемость больных РП не превышает 10-15% как в России, так и в Европе [36, 37].

В литературе обсуждается ряд важных факторов, негативно отражающихся на современном состоянии проблемы лечения РП, одним из которых является возрастной ценз. В целом по России в 2012 году возраст 68,8% пациентов был более 60 лет, 48,5% - старше 65 лет, а 38,2% заболевших РП были в возрасте старше 70 лет [14]. Как известно, у больных пожилого и старческого возраста послеоперационные осложнения составляют 41,9% случаев, а летальность достигает 29% [45].

Другим негативным фактором является поздняя обращаемость больных и недостаточное внимание врачей первичного звена к одному из основных симптомов РП – дисфагии [52, 64]. К сожалению, при первичном обращении только у 22% пациентов выявляется локализованная форма РП [58], в то время как у 30% больных диагностируются регионарные, а у 35% - и отдаленные метастазы [379], которые наиболее часто локализуются в печени, легких, костях [208].

По данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга доля больных взятых на учёт с III стадией РП в 2006-2008 годах составила 39,7%, IV стадией – 22% [36]. Медиана выживаемости больных РП в Санкт-Петербурге на протяжении последних 10 лет составляет 3,8-4,5 месяцев. Это один из наиболее низких показателей среди всех злокачественных новообразований [37].

1.2. Факторы риска возникновения рака пищевода

Основными причинами, вызывающими плоскоклеточный РП являются употребление алкоголя и табакокурение [155]. Длительное воздействие продуктов метаболизма этилового спирта и табака способствует развитию

диспластических изменений в слизистой оболочке пищевода с последующей трансформацией в плоскоклеточный рак [277, 362, 379]. Относительный риск развития РП у курящих и употребляющих алкоголь людей в 3,3 раза больше, по сравнению с не имеющими этих привычек людей [278].

Национальные особенности питания, связанные с употреблением горячих напитков, грубой пищи, также являются факторами риска в развитии плоскоклеточного РП [225].

Основным фактором риска развития аденокарциномы пищевода является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [17]. Распространенность ГЭРБ среди взрослого трудоспособного населения достигает 50% [4]. В исследовании Crane SJ. (2007) было показано, что ГЭРБ в 5,5 раз увеличивает относительный риск развития аденокарциномы пищевода [135].

Одним из серьезных осложнений ГЭРБ, возникающим в 5-10% случаев, является пищевод Барретта [63]. В настоящее время метаплазия Барретта – общепризнанное предраковое заболевание, на его фоне риск развития аденокарциномы нижней трети пищевода возрастает в 50-100 раз [26, 49, 240]. По мнению М.И. Давыдова (2007) пищевод Барретта можно считать «клинической моделью индуцированного канцерогенеза» [9].

В США аденокарцинома на фоне пищевода Барретта характеризуется самыми быстрыми темпами прироста по сравнению с другими злокачественными новообразованиями, и за последние 10 лет частота ее возникновения увеличилась на 100% [63]. Однако, только в 4-10% случаев пищевод Барретта прогрессирует в сторону дисплазии и аденокарциномы [293].

Другим факторам риска, способствующим развитию аденокарциномы пищевода является ожирение [255]. Метаболиты нарушений в углеводном и жировом обменах способствуют поддержанию хронического воспаления в слизистой пищевода с развитием в последующем диспластических изменений [126, 268].

Факторами риска, способным вызывать РП являются доброкачественные заболевания пищевода, такие как ахалазия кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулы пищевода, лейкоплакия, атрофический эзофагит, состояние после химических ожогов пищевода [4].

Наследственное заболевание тилоз, синдром Пламмера-Винсона, а также наличие в анамнезе радиационного облучения органов грудной клетки являются факторами риска возникновения РП [9, 17, 285].

1.3. Прогностические факторы рака пищевода

Нелеченный РП всегда имеет плохой прогноз – при отсутствии возможности радикального лечения средняя продолжительность жизни составляет всего 5-8 месяцев [51].

Такое агрессивное течение объясняется биологией РП. Отсутствие серозной оболочки в стенке пищевода и анатомических барьеров, а также особенности системы венозного кровообращения и лимфообращения, являются основными факторами в быстроте местного распространения опухоли. При инвазии опухолью подслизистого слоя у 25-40% больных выявляются метастазы в регионарных лимфатических узлах [261, 310]. Прорастание опухолью мышечного слоя влечет за собой метастатическое поражение лимфатических узлов более чем в 80% случаев [46].

Также на основании многочисленных исследований было установлено, что большинство новообразований пищевода обладает высокой пролиферативной активностью. Время удвоения этих опухолей составляет от 15 до 49 дней [9].

Ранняя диссеминация опухоли объясняет плохой прогноз течения заболевания у больных РП. Так, если при локализованной форме 5-летняя выживаемость составляет 37,8%, то при наличии метастазов в лимфатических узлах она драматически снижается вдвое и составляет уже 19,8%, а при наличии отдаленных метастазов - всего 3% [379].

Протяженность опухоли пищевода в настоящее время остается противоречивым прогностическим фактором у больных РП. До 1987г AJCC (American Joint Committee on Cancer) использовало при стадировании РП протяженность опухоли (T1<5 см; T2>5 см; T3 – признаки параэзофагеального распространения опухоли) как один из факторов прогноза [337]. В последующем AJCC адаптировала классификацию РП с общепринятой на то время международной классификацией 4-ой TNM 1987г, в которой не было критерия протяженности опухоли пищевода [323]. В настоящее время в принятой 7-ой TNM классификации в 2009г, также нет прогностического критерия протяженности опухоли [295].

Несколько исследований показали важность и значимость этого фактора. Так, в исследование М.Д. Тер-Аванесова и А.В. Левицкого (2011) у оперированных пациентов с протяженностью опухоли менее и более 3 см показатели 3-х летней выживаемости отличались достоверно: 93% vs 46% ($p < 0,001$). Кроме того, значимо увеличивалась частота поражения регионарных лимфатических коллекторов: 10% vs 47% ($p < 0,001$) [61].

S.Yendamuri и соавт. (2009) было показано, что протяженность опухоли пищевода ассоциируется с выживаемостью. Отдаленная 5-летняя выживаемость у пациентов с протяженностью опухоли меньше 3 см была 68%, больше 3 см - 10% ($p < 0,001$) [376]. Схожие результаты были получены и в исследованиях других авторов [355, 368].

MS. Bhutani и соавт. (2002) продемонстрировали, что протяженность опухоли свыше 5 см имеет риск 89% быть T3 и выше, в то время как меньше 5см – 92% имеет шанс быть T1 или T2 [100].

По мнению X. Ding и соавт. (2012) при протяженности опухоли больше 5 см наблюдается значительный риск наличия метастазов в регионарных лимфоузлах [148].

Учитывая значимость прогностического критерия протяженность опухоли, все перечисленные авторы предлагали внести категорию длины опухоли как один из критериев в классификацию TNM.

Б.И. Мирошникову и соавт. (2012) удалось проследить зависимость выживаемости больных от протяженности опухоли. Так, если длина опухоли не превышала 5 см, общая 5-летняя выживаемость была 37,7%. С превышением этого порогового размера выживаемость резко падала (при протяженности опухоли 5-10 см - 15,3%), и при 10 см и более операция, как правило, носила паллиативный характер (пятилетняя выживаемость – 0%) [39].

В.И. Столярова и соавт. (1998) показали, что при хирургическом лечении РП с протяженностью опухоли свыше 6 см, число осложнений и послеоперационная летальность увеличивались в два раза [59].

Д.В. Карпов и соавт. (2013) провели анализ факторов прогноза и их влияние на результаты лечения РП. Авторы сделали вывод, что протяженность опухоли больше 7 см является одним из неблагоприятных факторов прогноза и тактика лечения данной категории больных должна быть комбинированной [27].

Исходя из изложенного, в настоящее время к основным факторам прогноза РП представляется логичным и обоснованным относить протяженность опухоли, глубину инвазии, степень дифференцировки опухоли и наличие регионарных метастазов [338].

1.4. Диагностика и стадирование рака пищевода

Дисфагия и потеря веса являются основными симптомами РП. Однако дисфагия не является ранним признаком заболевания, так как появляется при сужении просвета пищевода более чем на $\frac{2}{3}$ диаметра [66]. Больные обращаются к врачу в среднем через 2,5-3 месяца после начальных проявлений дисфагии [43].

1.4.1. Традиционные методы диагностики рака пищевода

Успех в лечении РП может быть связан с ранней и точной диагностикой стадии заболевания, поскольку от качества оценки распространенности опухолевого процесса зависит правильность выбора стратегии лечения [283].

Однако относительно низкая частота заболеваемости РП, отсутствие ранних симптомов, а также высокая стоимость диагностики одного случая рака создают препятствия для проведения скрининговых программ [20, 43, 66]. Поэтому под регулярным эндоскопическим контролем должны находиться пациенты с предраковыми заболеваниями пищевода [216, 379].

Эндоскопическое исследование с биопсией опухоли является ведущим в диагностике РП. Современная эндоскопическая диагностика РП включает кроме визуальной оценки слизистой оболочки и биопсии, применение витальных красителей [17] и новых эндоскопических технологий: аутофлюоресцентную эндоскопию [57], исследование в NBI-режиме [320, 327], оптическую когерентную томографию [13] высокоразрешающую эндоскопию, конфокальную лазерную эндомикроскопию [121, 381].

Так, например эзофагоскопия в NBI-режиме при диагностике предракового заболевания пищевода Барретта имеет чувствительность 95%, специфичность 65%, а при дисплазии эпителия высокой степени 96% и 94% соответственно, что позволяет успешно выявлять ранние формы РП [239].

После морфологического подтверждения диагноза РП, заболевание должно быть максимально точно стадировано, что бы определить стратегию лечения, прогноз и в последующем корректно оценивать непосредственные и отдаленные результаты. На сегодняшний день для стадирования РП используется 7-я редакция TNM классификации [339].

Эндосонография (ЭСГ) в настоящее время является наиболее точным исследованием для стадирования категории Т (глубины инвазии опухоли) у больных РП [40, 75].

Мета-анализ 49 исследований показал, что чувствительность данного метода варьирует от 81% до 92% в зависимости от глубины инвазии опухоли - чем глубже распространена опухоль, чем исследование точнее [291, 350].

В настоящее время ЭСГ с тонкоигольной аспирационной биопсией регионарных лимфатических узлов считается «золотым стандартом» в предоперационной диагностике РП [9, 194]. В целом применение ЭСГ позволяет классифицировать заболевание по категории Т с точностью 72%, а по категории N – 90% [202, 311].

Однако наличие опухолевого стеноза может затруднить или даже сделать невозможным проведение ультразвукового исследования [208]. По данным ряда авторов при первичной диагностике РП частота стеноза пищевода достигает 36-70% случаев [9, 194]. ЭСГ проксимального края опухоли снижает точность стадирования по категории Т в 3 раза до 30%, а частота отказа от метода составляет 14-25% при опухолевых стенозах, препятствующих прохождению эндоскопа [347].

Поэтому, несмотря на признанный приоритет эндоскопии в диагностике РП, традиционные рентгенологические методы сохраняют свое значение [46, 350].

Компьютерная томография (КТ) является одним из обязательных методов обследования больных РП [194]. Однако только по данным КТ не всегда можно точно поставить диагноз, поскольку чувствительность и специфичность КТ исследования составляет 60-85% [64, 118, 261, 292, 295].

При наличии лимфаденопатии средостения, подтвержденной ЭСГ и КТ, но ложноотрицательных результатах ТАБ, а также при невозможности проведения ЭСГ показано выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). При оценке вовлечения в процесс отдаленных лимфатических узлов и диагностике метастазов ПЭТ по своей специфичности превосходит КТ и ЭСГ и составляет 95% vs 60-70% [261].

Мета-анализ, проведенный van Vliet EP и соавт. (2008) показал, что для диагностики регионарных метастазов в лимфатических узлах чувствительность ЭСГ составляет 80%, специфичность – 70%; КТ – 50% и 73%; ПЭТ – 70% и 85%, соответственно [348].

LM. Schreurs и соавт. (2011) выполнив статистический анализ вероятности точного стадирования и определения резектабельности РП используя КТ, ПЭТ и ЭУС сделали вывод, что наиболее информативным методом для определения резектабельности РП был ПЭТ [308]. Использование ПЭТ также высоко информативно в диагностике рецидива заболевания [247].

В наши дни комбинация ФГДС с ЭСГ и ПЭТ-КТ являются оптимальным методом в оценке N статуса у больных РП [350]. В исследование van Westreenen HL и соавт. (2005) было доказано, что применение ПЭТ-КТ может изменить тактику лечения у 20% больных за счет отказа от напрасного хирургического лечения [349].

Торакоскопия и лапароскопия применяются как заключительный этап диагностики, когда другие методы не дали положительного результата [64, 212]. Однако недостатками данных методов является инвазивность процедур и увеличение стоимости исследования [285, 350].

Таким образом, использование всего арсенала неинвазивных и инвазивных методов диагностики, позволяет приблизить точность стадирования РП к 90-95%.

1.4.2. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака пищевода

В связи с развитием метода МРТ в конце 20-го века в литературе стали появляться сообщения, описывающие ее диагностическую ценность в определении стадии опухоли [249, 260]. На основании полученных

результатов многими авторами был сделан вывод о полезности использования МРТ в оценке резектабельности РП.

Благодаря техническому развитию, связанному с применением более быстрых последовательностей, а также сердечно-легочной синхронизации, стало возможно использование T2 взвешенные изображения и диффузионно-взвешенные изображения. Эти усовершенствования метода позволили Sakurada А и соавт. (2009) диагностировать РП на стадии T1 в 33% случаев, T2 - 58%, T3 - 96% и T4 в 100% случаев [304].

В последних исследованиях посвященных МРТ диагностике, при помощи T2 взвешенных изображений высокого разрешения с синхронизацией сердечного ритма, были достигнуты хорошие результаты в отношении определения T критерия. Группа исследователей под руководством АМ. Riddell (2007) смогли правильно оценить стадию в 28(81%) из 37 случаях. Данное исследование продемонстрировало, что МРТ может потенциально рассматриваться как альтернативный неинвазивный метод для оценки местного распространения опухоли [296].

Применением суперпарамагнитного оксида железа (SPIO)-расширенной 1,5-T позволило увеличить диагностическую ценность МРТ в оценке наличия метастазов в лимфатических узлах. В исследовании Н. Nishimura и соавт. (2006) чувствительность, специфичность и точностью предоперационной МРТ в оценке категории N у больных РП составила 100%, 95% и 96%, соответственно [270].

В одном из последних исследований было продемонстрировано, что 1,5-T МРТ с применением последовательности турбо спин-эхо (TSE) с подавлением сигнала от жировой ткани и синхронизации по сердечному ритму позволяет повысить чувствительность, специфичность и точность метода МРТ до 81%, 98% и 95%, соответственно [81].

Применение диффузионно-взвешенных изображений и динамического контрастного усиления является, по мнению некоторых авторов,

перспективным направлением в увеличении возможностей МРТ [89, 129, 271]. В недавнем исследовании Т. Аoyagi (2010) было показано, что значения аппаратного коэффициента диффузии коррелирует с клиническими данными, такими как диаметр опухоли, концентрация опухолевых маркеров и клинической T- и N-стадии [88].

1.5. Классификация рака пищевода

Успех в лечении РП главным образом базируется на точности клинического стадирования распространенности заболевания. После морфологического подтверждения диагноза РП, заболевание должно быть максимально точно стадировано, что позволяет выбрать наиболее оптимальный метод лечения в каждом конкретном случае, оценить прогноз заболевания и, в последующем, корректно оценивать непосредственные и отдаленные результаты. На сегодняшний день в мире стадирование больных РП производится в соответствии с 7-й классификацией по системе TNM [339].

7-й пересмотр TNM-классификации рака пищевода [339]

T – Первичная опухоль

T_x – Первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ – Отсутствие данных о первичной опухоли;

T_{is} – Карцинома in situ / тяжелая дисплазия;

T₁ – Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистую основу;

T_{1a} – Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки;

T_{1b} – Опухоль прорастает подслизистую основу;

T₂ – Опухоль прорастает в мышечную оболочку;

T₃ – Опухоль прорастает в адвентициальную оболочку;

T₄ – Опухоль прорастает в прилежащие ткани и органы;

T_{4a} – Опухоль прорастает в плевру, перикард или диафрагму;

T_{4b} – Опухоль прорастает в другие соседние структуры: аорту, тела позвонков или трахею;

N – Регионарные лимфатические узлы

N_x – Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N₀ – Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах;

N₁ – Метастазы в 1-2 регионарных лимфатических узлах;

N₂ – Метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах;

N₃ – Метастазы в 7 и более регионарных лимфатических узлах;

M – Отдаленные метастазы

M_x – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M₀ – Нет отдаленных метастазов;

M₁ – Есть отдаленные метастазы;

Классификация рака пищевода по стадиям [339]

Стадия	Первичная опухоль (T)	Mts в регионарные лимфоузлы (N)	Отдаленные Mts (M)
Стадия 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Стадия IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T ₂	N ₀	M ₀
Стадия IIA	T ₃	N ₀	M ₀
IIB	T ₁ , T ₂	N ₁	M ₀
Стадия IIIA	T _{4a}	N ₀	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₁ , T ₂	N ₂	M ₀
Стадия IIIB	T ₃	N ₂	M ₀
Стадия IIIC	T _{4a}	N ₁ , N ₂	M ₀
	T _{4b}	Любая N	M ₀
	Любая T	N ₃	M ₀
Стадия IV	Любая T	Любая N	M ₁

1.6. Методы лечения рака пищевода

1.6.1. Внутрисветовая эндоскопическая хирургия

Благодаря развитию и внедрению современных эндоскопических технологий, направленных на раннее выявление РП, увеличивается количество больных с поверхностным раком категории T_{1a}. Из-за наибольшего распространения этих методик в Японии, почти половина пациентов с

выявленным поверхностным РП, подвергается эндоскопическому лечению [264]. Внутрипросветная хирургия в XXI веке стала альтернативой при лечении раннего РП [316].

1.6.1.1. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки пищевода и подслизистая диссекция опухоли

Целью эндоскопической резекции слизистой пищевода (ЭРСП) является сохранение целостности пищевода за счет полного удаление опухоли ранней стадии (T in situ, T1a) и уменьшение количества осложнений, связанных с эзофагэктомией [282, 325]. Залогом успеха этих методик является удаление опухоли en bloc, с последующим исследованием краев и глубины инвазии.

Общими показаниями для использования эндоскопических методик является поражение только слизистой оболочки, отсутствие ангиолимфоинвазии, высоко - и умереннодифференцированные опухоли [205, 311].

Протяженность опухоли больше 1,5-2 см является противопоказанием для выполнения ЭРСП, поскольку удаление опухоли en bloc будет затруднительно и существует высокий риск развития местного рецидива [191, 303].

Методика эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД) используется для более точной патогистологической оценки краев резекции слизистой оболочки, а также при протяженности опухоли свыше 2 см [181]. Опухоль, протяженностью свыше 4см часто имеет глубокую инвазию и высокий риск метастазирования, что является противопоказанием для выполнения ЭПД [85].

Проведенный Hui-Min Guo в 2014 г мета-анализ 8 исследований, включивших 1081 пациентов, показал, что метод ЭПД имеет преимущества перед ЭРС. При протяженности опухоли свыше 2 см частота возникновения местного рецидива после ЭПД составила 0,3%, в то время как после ЭРСП –

11,5%. Продолжительность манипуляции и частота перфораций пищевода (2,1%) была статистически выше при выполнении ЭПД, чем после ЭРС. Частота кровотечений (0,74%) и послеоперационных стриктур пищевода (1,1%) в двух группах были сопоставимы [184]. Схожие результаты продемонстрировали и другие авторы [198, 312, 328].

Установлено, что после эндоскопического лечения поверхностного РП общая 5-летняя выживаемость составляет 80 - 93% и не зависит от гистологического типа опухоли [136, 258].

По данным японского руководства по лечению РП, опухоли пищевода не распространяющиеся глубже мышечной пластинки слизистой оболочки (T1a) крайне редко ассоциируются с метастазами в лимфатические узлы средостения. ЭРСП в данных случаях является радикальным лечением. Распространение опухоли глубже мышечной пластинки слизистой оболочки (T1b) на подслизистый слой, уже сопровождается риском до 50% лимфогенного метастазирования (относительные показания к резекции слизистой) [182].

Необходимость дополнения эндоскопических методов лечения поверхностного РП химиолучевой терапией остается малоизученным вопросом [200, 213, 302].

1.6.1.2. Эндоскопическая фотодинамическая терапия

В последнее время все больший интерес представляет изучение влияния фотодинамической терапии (ФДТ) на течение РП. ФДТ подразумевает использование фотосенсибилизатора, который избирательно накапливается в опухолевых клетках и активизируется под действием лазерного светового источника [174].

Частота полного регресса опухоли по данным разных авторов составляет 68 – 87% [54, 174, 250]. В 2013г. В.В. Соколов описал 14-летнее клиническое наблюдение успешного лечения раннего РП с использованием ФДТ [56].

В настоящее время показаниями для проведения ФДТ являются отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, категория опухоли не больше T2 и отказ больного от оперативного лечения [11, 374].

При лечении раннего РП у пациентов, которые имеют противопоказания к оперативному лечению, ФДТ может быть использована в комбинации с химиолучевой терапией [161, 374].

По данным литературы ФДТ также применяется при лечении дисфагии у больных с распространенным РП. Данный метод используется как самостоятельно, так и в комбинации с аргоноплазменной коагуляцией, стентированием, химиолучевой терапией [174, 186, 226].

Противопоказаниями для проведения ФДТ, по мнению Английской клинической группы по изучению ФДТ (2002), являются трахеопищеводный свищ и наличие постлучевых стенотических изменений в зоне опухоли [336].

К сожалению, ФДТ рака пищевода чревата развитием местного рецидива, возникающего в 40 – 60% случаев [174, 374].

1.6.1.3. Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода

При распространенном стенозирующем РП возможно наложение гастростомы или пожизненная установка назогастрального зонда, который тяжело переносится больными ввиду психологической дезадаптации [217].

В настоящее время метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза является одним из ведущих в симптоматическом лечении больных РП [74]. АПР является малотравматичной и безопасной процедурой, поскольку частота осложнений не превышает 0,5-0,7% [1, 124].

По данным А.М. Щербакова (2006), АПР опухолевого стеноза пищевода позволяет обеспечить возможность перорального питания в 94,6% случаев [74].

Одним из основных недостатков метода является кратковременность

достигнутого эффекта. Период до возобновления местного прогрессирования процесса составляет в среднем 43 дня [25]. Больным на протяжении оставшейся жизни АПР опухоли выполняется в «поддерживающем» режиме [76].

Методы механического бужирования и дилатации опухолевого стеноза в монорежиме находят все меньше сторонников. Серьёзным ограничением для их использования в практике является высокий риск осложнений. Так кровотечения и разрыв стенки пищевода, возникают в 6-13% случаев [9, 105].

Использование методов электрохирургической высокочастотной коагуляции и резекции, применение термальных лазеров в монорежиме имеет ограниченные показания. Это обусловлено тем, что данные методы осложняются кровотечением и перфорацией стенки пищевода в 5-9% случаев с летальным исходом у 1-1,2% пациентов [32].

1.6.1.4. Стентирование пищевода

Одной из проблем эндоскопических методов симптоматического лечения РП является кратковременность результата. Более продолжительного эффекта симптоматического лечения удалось добиться при использовании пищеводных стентов. Техника установки саморасправляющихся стентов не вызывает больших технических трудностей, осуществляется под рентгеноскопическим и (или) эндоскопическим контролем [30, 373].

Кроме неоперабельного стенозирующего РП показаниями для стентирования являются экстраорганный компрессия пищевода, рецидив рака в зоне анастомоза, стенозирующие формы РП, осложненные свищами. Также показаниями являются категорический отказ пациента от хирургического лечения или в случае полной дисфагии у лиц, готовящихся к хирургическому или комбинированному лечению [8, 9, 93].

Первичный эффект стентирования, направленный на устранение или уменьшения степени дисфагии, наблюдается в 80-100% случаев [2, 25, 30, 74].

В настоящее время используется большое количество нитиноловых стентов различных типов, конфигурации, покрытия, длины и диаметра. У ряда моделей предусмотрено наличие антирефлюксного клапана [42].

Осложнения после стентирования возникают в 20-30% случаев и, очевидно, зависят от конструкции стента, локализации стеноза и эффективности дополнительного противоопухолевого лечения [30, 55, 179, 306].

Непокрытые стенты менее подвержены миграции, однако склонны к прорастанию опухолью [237]. Покрытые стенты нередко смещаются, вследствие их меньшей интеграции со стенкой пищевода [373]. По данным разных авторов, частота дислокации стента составляет от 4% до 36% [117, 306, 352].

Противопоказаниями к стентированию пищевода являются отсутствие дисфагии, опухолевый стеноз в пределах 1–2 см от верхнего пищеводного сфинктера, непереносимость процедуры по тяжести общего состояния, неконтролируемый геморрагический синдром, риск трахеальной компрессии и асфиксии [55, 93].

Средняя продолжительность жизни у больных с местнораспространенным РП после стентирования пищевода составляет 3-6 мес. [94, 326].

Стентирование пищевода может выполняться как этап предоперационного химиотерапевтического лечения [257]. По данным ряда авторов стентирование пищевода можно также комбинировать с паллиативной брахитерапией [83], дистанционной лучевой терапией [196], что способствует улучшению отдаленных результатов.

1.6.2. Хирургический метод лечения рака пищевода

1.6.2.1. «Открытая» хирургия рака пищевода

В Российском Национальном руководстве по онкологии (2008) под хирургическим лечением РП понимают удаление пораженного опухолью органа в едином блоке с лимфатическими узлами средостения и окружающей клетчаткой [43]. Данный метод лечения является стандартным при РП I-III стадии. По мнению ряда зарубежных авторов, резекция пищевода остается стандартом лечения РП на ранних стадиях заболевания [182, 219].

Современные достижения хирургии и анестезиологии, а также мировой опыт в лечении РП позволили отказаться от многоэтапных операций, выполнявшихся в середине XX века в пользу операций с первичным восстановлением непрерывности пищеварительного тракта [28, 72].

Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения РП I-II стадии достигает 40 % [55]. При лечении местнораспространенного РП хирургический метод применим только у 10-30% впервые выявленных больных [58].

Значительное влияние на прогноз заболевания оказывает наличие метастазов РП в регионарные лимфатические узлы (5-летняя выживаемость не превышает 35%) [330]. У 20 % радикально оперированных больных диагностируется местный рецидив рака в зоне анастомоза с развитием опухолевого стеноза и дисфагии [8].

В настоящее время в центрах, занимающихся пищеводной хирургией послеоперационная летальность не превышает 10%, при этом в высокоспециализированных центрах послеоперационная летальность на 12% ниже, чем в низкоспециализированных центрах [104, 215].

По мнению японских исследователей, существует множество подходов в лечении РП, зависящих от лечебного учреждения, выполнения расширенной лимфодиссекции, органа, из которого формируют трансплантат, пути его проведения, комбинированности лечения. Следовательно, трудно выбрать

наиболее приемлемый стандарт, базирующийся на основах доказательной медицины [182].

1.6.2.1.1. Показания к хирургическому лечению рака пищевода

В Клинических протоколах диагностики и лечения злокачественных новообразований РФ (2013) только хирургический метод показан при лечении РП T1N0M0 с инвазией подслизистого слоя, а также T2N0M0, протяженностью до 7 см включительно. При более распространенных стадиях РП применяется комбинированное лечение [11].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США по лечению РП (2015) только хирургическое лечение показано при стадии T1a, как альтернатива эндоскопической внутрипросветной хирургии, а также при стадии T1bN0. При более распространенной стадии РП рекомендуется мультимодальный подход с предоперационным неoadьювантным химиолучевым лечением [265].

Клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (2010) считают оперативное лечение стандартом при ранних стадиях заболевания (Tis-T2, N0-1). При лечении распространенного процесса (T3-T4, N0-1) хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода не является стандартным подходом, поскольку радикальная резекция возможна лишь в 70% случаев при pT3 и 50% при pT4, а 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения не превышает 20% [38].

1.6.2.1.2. Операционный доступ в хирургии рака пищевода

Выбор операционного доступа зависит от ряда факторов, таких как локализация опухоли, предпочтения хирурга, каким органом будет замещаться удаленный пищевод. Адекватно выбранный доступ позволяет произвести

хирургическое лечение РП с соблюдением известных принципов выполнения радикальной операции, принятых в онкологии.

Считаются общепризнанными две разновидности трансторакальной резекции (ТТР) грудного отдела пищевода – это операция Льюиса (с формированием анастомоза в куполе правой плевральной полости) и операция МакКена (с формированием анастомоза на шее).

Преимуществами трансторакального доступа считаются широкий обзор операционного поля, удобный и безопасный доступ к пищеводу, возможность выполнения расширенной медиастинальной лимфодиссекции (2F) [9].

При операции МакКена достигается максимально возможная проксимальная резекция пищевода. При возникновении несостоятельности анастомоза последствия клинически более благоприятны. Однако, для такого доступа более высок риск повреждения возвратных нервов, чем при операции Льюиса [132].

Благодаря развитию анестезиологии и реаниматологии уровень послеоперационных осложнений после ТТР составляет 30-50%, а послеоперационная летальность в специализированных клиниках не превышает 7-9% [95, 150, 279].

В структуре послеоперационных осложнений у пациентов с РП преобладают респираторные расстройства (трахеобронхит, пневмония, плеврит и др.). Данные осложнения наблюдаются в 13-53% случаев, что в 40-65% случаев служит причиной летального исхода [9, 19, 47]. На 2-м месте по частоте регистрируются осложнения сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, нестабильность гемодинамики и др.).

Специфические хирургические осложнения, например несостоятельность анастомоза, с усовершенствованием техники операции и улучшением оснащённости стали нечастыми, и, скорее всего, связаны с исходной диспротеинемией, усугубляющейся после хирургического вмешательства [72].

К.В. Павелец и соавт. (2014) провели сравнительный анализ результатов хирургического лечения после ТТР пищевода у больных разных возрастных групп. Авторы сделали вывод, что успешное радикальное хирургическое лечение РП возможно у подавляющего большинства больных пожилого и старческого возраста, а сопутствующая терапевтическая патология не является ведущей причиной отказа от радикального вмешательства [45].

Б.И. Мирошников и соавт. (2012) проанализировали непосредственные и отдаленные результаты ТТР пищевода с внутривлепуральным анастомозом в куполе правой плевральной полости. Операции были выполнены 514 больным РП. Послеоперационные осложнения возникли у 132(25,7%). Умерли после операции 40(7,8%) человек. Отдаленные результаты были изучены у 185 больных. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составила 24,6% [39].

Сторонники трансхиатальных резекций (ТХР) пищевода считают, что расширенная лимфаденэктомия не имеет прогностических преимуществ, и, учитывая системность РП, значение ее преувеличено. Преимуществами такого операционного доступа считаются низкая послеоперационная летальность и сокращение послеоперационного периода, связанные с отказом от выполнения торакотомии, более ранняя активизация пациентов. Отдаленные результаты выживаемости больных сопоставимы с трансторакальными доступами [150, 353].

Недостатками трансхиатального доступа можно считать более высокий риск возникновения неконтролируемого медиастинального кровотечения, повреждения возвратных нервов, а также ограниченность проведения медиастинальной лимфодиссекции [279].

Наибольшим опытом выполнения трансхиатальных эзофагэктомий обладает Mark B. Orringer (США). В 2007 г. им были опубликованы результаты 30-летнего опыта выполнения ТХР пищевода у 2007 пациентов [275]. Пищевод замещался желудочным стеблем в 97% случаев. Торакотомии,

связанные с кровотечением, были выполнены менее чем в 1% случаев. Автор сделал вывод, что ТХР пищевода значительно снижает уровень послеоперационных осложнений и летальность, по сравнению с трансторакальным доступом.

NP. Rizk и соавт. (2010), проведя ретроспективный анализ лечения 4627 пациентов, показали, что расширенная лимфодиссекция улучшает 5-летнюю выживаемость только у пациентов с единичным поражением лимфатических узлов метастазами. При распространенном характере заболевания ТТР пищевода не имеет преимуществ по сравнению с ТХР [297].

SM. Lagarde и соавт. (2010) провели мета-анализ публикаций, включавших систематические обзоры и РКИ, по хирургическому лечению РП, выполненные до 2008 года [215]. Авторы проанализировали результаты 53 исследований, в которых в общей сложности приняло участие 7527 пациентов. В исследованиях сравнивались результаты при использовании трансторакального и трансхиатального доступов при резекции пищевода. ТТР имели больший риск развития послеоперационных легочных осложнений и нагноения послеоперационных ран. Несостоятельность анастомоза и повреждение возвратных нервов более часто встречалось при ТХР пищевода. Госпитальная летальность была выше после ТТР, по сравнению с ТХР (9,2% vs 5,7%). Существенных различий в 5-летней выживаемости после ТТР и ТХР (23% vs 21,7%) выявлено не было.

Результаты нескольких, недавно проведенных РКИ, также не выявили убедительных преимуществ трансторакального перед трансхиатальным доступом при резекции пищевода [114, 143, 279].

Однако, по мнению А. Kutup и соавт. (2014), при pT3 стадии заболевания, после ТТР непосредственные и отдаленные результаты лечения лучше, чем после ТХЭ [214].

В ряде исследований показано, что при pN0 стадии расширенные резекции пищевода не имеют преимуществ перед стандартными [172, 274], а ТХР могут являться альтернативой ГТР при раннем РП [109].

Так, согласно рекомендациям японского руководства по лечению РП (2015), ТХР пищевода может рассматриваться как радикальный метод лечения у больных РП абдоминальной локализации, категории Т1 и при трудностях эндоскопического удаления опухоли. Расположение опухоли в слизистой оболочке пищевода не подразумевает проведения медиастинальной лимфодиссекции. ТХР может также считаться как паллиативное оперативное лечение у больных с отягощенным коморбидным статусом [182].

1.6.2.1.3. Выбор объема лимфодиссекции при хирургическом лечении рака пищевода

Анатомические особенности строения лимфатической системы пищевода способствуют раннему лимфогенному метастазированию РП. Также частота метастазирования зависит от глубины опухолевой инвазии стенки пищевода.

Ding X и соавт. (2012) провели мета-анализ 45 исследований, в которых приняло участие 18415 пациентов РП. В мета-анализе было показано, что при Tis – Т1 метастазы в регионарных лимфоузлах выявлялись в 28%, при Т2 – 46,2%, Т3 – 61%, Т4 - 72,9% случаев. Данное исследование, проведенное на большом клиническом материале, подтвердило высокоагрессивный характер течения РП, склонность к раннему и обширному метастазированию в лимфоузлы средостения и брюшной полости в независимости от локализации первичной опухоли [148]. Схожие результаты были получены и другими авторами [9, 194, 182].

Высокий потенциал лимфогенного метастазирования обуславливает принципиальную необходимость удаления всех регионарных лимфоузлов при РП, независимо от глубины инвазии опухоли. Расширенная лимфодиссекция

(ЛД) повышает точность стадирования, уменьшает частоту местных рецидивов и улучшает отдаленные результаты лечения [9, 39, 284].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN 2015) для адекватного стадирования заболевания необходимо удалять не менее 15 лимфатических узлов [265].

В мультицентровом исследовании Peuge CG. и соавт. (2008), на примере 2303 больных РП, кому была выполнена эзофагэктомия, продемонстрировали, что одним из независимых факторов прогноза выживаемости, является количество удаленных лимфоузлов. Наибольшая 5-летняя выживаемость была достигнута у пациентов при удалении не менее 23 лимфоузлов [287].

В Японии с конца XX века широкое распространение получили 3-х зональные ЛД при РП. После анализа частоты возникновения рецидивов РП после хирургического лечения Y. Sannohe и соавт. (1981) предложили дополнять стандартную двухзональную абдоминоторакальную ЛД удалением лимфатических узлов и на шее [305].

В последующих исследованиях было показано значительное увеличение осложнений, связанных с шейной ЛД. Наиболее серьезным осложнением было повреждение возвратных нервов, возникавшее в 6-8% случаев [82, 269].

М.И. Давыдов (2007) сформулировал показания к 3-х зональной ЛД при РП: средне - и верхнегрудная локализация опухоли пищевода, возраст пациентов меньше 70 лет, опухоль категории T1-3 и отсутствие отдаленных гематогенных метастазов, метастазы не более чем в 4 лимфатических узлах, особенно при поражении узлов верхнего средостения и шейно-надключичной области, возможность выполнения радикальной операции [9].

По мнению Ma H. (2013) подход к выполнению 3-х зональной лимфаденэктомии должен быть индивидуален, в зависимости от локализации опухоли, глубины инвазии, дифференцировки опухоли, соматического состояния больного [235].

Несмотря на кажущуюся очевидность необходимости выполнения 2-х зональной или даже 3-х зональной ЛД, существуют хирургические школы, пропагандирующие трансхиатальные эзофагэктомии при РП. В данных коллективах РП рассматривается как первично диссеминированное заболевание, а основным аргументом, оправдывающим такие операции, является их относительная безопасность [65].

МВ. Orringer и соавт. (2007) обобщили свой 30-летний опыт трансхиатальных эзофагэктомий, не подразумевающих выполнения ЛД в средостении и на шее. Авторами было прооперировано 1525 пациентов с РП. Предоперационная лучевая или ХЛТ была проведена 625(41%) пациентам. При анализе отдаленных результатов общая медиана выживаемости составила 28 мес, а 5-летняя выживаемость была достигнута у 29% больных. На основании полученных результатов авторы сделали вывод о безопасности и эффективности данных операций без выполнения расширенной ЛД [275].

В подтверждении результатов МВ. Orringer и соавт. (2007), в исследовании D. Sharma (2005), проведенном на аутопсийном материале, было показано, что лимфатический аппарат пищевода содержит 118-234 лимфатических узла, что ставит под сомнение возможность выполнения радикальной ЛД и удаления всех лимфатических узлов [315].

По мнению G. Darling (2009), при вовлечении в опухолевый процесс 5 и более лимфатических узлов прогноз заболевания значительно ухудшается. Расширенная ЛД позволяет более точно стадировать заболевание, но ее влияние на увеличение общей выживаемости не доказано [142].

SM. Lagarde и соавт. (2010) считают, что учитывая отсутствие результатов больших, хорошо спланированных РКИ, сравнивающих разные виды ЛД, применение 3-х зональной ЛД не должно быть рутинным [215].

В настоящее время в России стандартом в хирургическом лечении РП являются расширенные двухзональные операции с выполнением в

средостении лимфодиссекции до верхней апертуры грудной клетки, в брюшной полости - в объеме D2, как при раке желудка [43].

1.6.2.1.4. Локализация анастомоза при пластике пищевода желудком

Выбор метода пластики пищевода зависит от нескольких обстоятельств: характера заболевания, уровня поражения, индивидуальных особенностей больного, традиций клиники и личного опыта хирурга [9].

С анатомо-физиологических позиций преимущество использования желудка, по сравнению с тонкой или толстой кишкой неоспоримо. Высокие адаптационные возможности и пластические свойства, хорошая васкуляризация желудка, сохранение естественного пассажа пищи, относительная простота формирования трансплантата позволяет подавляющему числу хирургов считать эзофагопластику желудком операцией выбора [9, 39].

Возникновение несостоятельности анастомоза и некроз желудочного трансплантата, расположенного в плевральной полости остаются самыми тяжелыми и опасными осложнениями, часто приводящими к смерти больного [34, 151]. Летальность от несостоятельности пищеводного анастомоза наблюдается у 26-45% больных [68].

На современном уровне развития пищеводной хирургии, выполняя эзофагопластику при РП с формированием внутриплеврального анастомоза, можно объективно ожидать развития несостоятельности швов примерно в $8,7 \pm 5,6\%$ наблюдений [18].

Риск развития несостоятельности анастомоза в плевральной полости заставляет некоторых хирургов формировать анастомоз на шее, где развитие несостоятельности не чревато столь фатальными последствиями [67]. Поэтому вопрос места формирования анастомоза после резекции пищевода до конца не решен.

Сторонники шейной локализации анастомоза также утверждают, что при таком расположении анастомоза можно провести более проксимальную резекцию пищевода и, тем самым, более надежно обеспечив R0 края резекции.

Наибольшее распространение получила трансторакальная экстирпация пищевода с одномоментной заднемедиастинальной пластикой изоперистальтическим желудочным стеблем и анастомозом на шее (операция МакКена). Однако из-за удлинения длины трансплантата, необходимого для формирования анастомоза на шее, возрастает уровень несостоятельности (17-20%). Данное осложнение при шейной локализации анастомоза не носит столь тяжелых последствий, как внутриплевральное, но в последующем в 25-30% случаях формируется стеноз анастомоза, требующий дальнейшего эндоскопического лечения [9].

По данным МВ. Orringer и соавт. (2007) несостоятельность шейного анастомоза после ТХР пищевода возникала в 12% случаев, нарушение функции возвратных нервов отмечалось в 1-2% случаев. Для профилактики формирования рубцовых стенозов анастомоза авторы использовали ранние бужирования. Анализ накопленного опыта формирования дигестивных анастомозов на шее позволил авторам сделать вывод о безопасности и эффективности локализаций данных соустьей [275].

По мнению Б.И. Мирошникова (2012) «жертвование» практически всем желудком, свободным от патологического процесса, в интересах только создания трансплантата с негарантированной надежностью может быть оправдано лишь при отсутствии альтернативного, более оптимального варианта. Кроме того, сформированная узкая желудочная трубка, полностью лишенная всякой иннервации, теряет функцию пищеварения и имеет лишь пищепроводное значение [39].

В настоящее время существует несколько РКИ, сравнивающих шейную локализацию анастомоза с внутригрудной [209, 242]. В этих исследованиях было показано, что шейная локализация анастомоза сопровождалась

увеличением количества несостоятельности и повреждением возвратного нерва в 2 -2,5 раза, что повышает риск развития послеоперационных легочных осложнений.

Так, по данным Wright CD. и Zeitels SM. (2006) повреждение возвратных нервов сопровождалось увеличением частоты легочных осложнений в 10 раз с 2,4% до 24% [367].

В противоположность этому исследованию, в других РКИ было продемонстрировано, что обе методики формирования анастомоза равнозначны, и хирурги должны использовать ту методику, с которой они больше знакомы [102, 203, 215, 313].

Общество торакальных хирургов США в 2013 г. опубликовало результаты лечения 7595 больных, оперированных по поводу РП в 2001-2011 годах [199]. Несостоятельность анастомоза возникла у 10,6% пациентов. Общая 30-дневная послеоперационная летальность составила 3,6%. В группе больных без несостоятельности анастомоза послеоперационная летальность была на уровне 3,1%. Несостоятельность анастомоза повышала уровень летальности более чем в 2 раза (7,2%). При шейной локализации анастомоза частота несостоятельности была 12,3%, а при внутригрудной локализации – 9,3%. Однако различий в уровне смертности, связанных с несостоятельностью анастомозах при различных доступах, выявлено не было. Проведя статистический анализ, авторы сделали вывод, что сердечно-сосудистая недостаточность, артериальная гипертензия, почечная недостаточность и тип операции являются факторами риска развития несостоятельности анастомоза [199].

1.6.2.1.5. Путь проведения трансплантата пищевода

Одним из важных моментов реконструктивного этапа пластики пищевода является выбор пути проведения трансплантата для формирования анастомоза с пищеводом или глоткой. В настоящее время возможно три пути

проведения трансплантата: антеторакальный, ретростернальный и задний медиастинальный.

Каждый путь имеет свои преимущества и недостатки. Подкожный (антеторакальный) путь проведения трансплантата наиболее часто используется при пластике тонкой кишкой [9, 182]. Загрудинная (ретростернальная) пластика получила широкое распространение в хирургии пищевода, особенно при проведении трансплантата, сформированного из толстой кишки [39, 67, 182]. В настоящее время наиболее употребим заднемедиастинальный путь проведения трансплантата [9, 182].

По мнению SM. Lagarde и соавт. (2010) расположение желудочного трансплантата может быть в анатомической превертебральной позиции или экстраанатомически (ретростернально или подкожно). Преимущество экстраанатомической позиции трансплантата заключается в профилактике дисфагии в случае рецидива рака в средостении. Недостатками данной локализации трансплантата является увеличение уровня несостоятельности анастомоза и ухудшение отдаленных функциональных результатов лечения. Однако проведенный авторами систематический анализ 6 РКИ не выявил различий в послеоперационных результатах, связанных с передне- или заднемедиастинальным проведением желудочного трансплантата [215].

M. Yamasaki и соавт. (2014) на основании своего опыта, также сделали вывод, что непосредственные результаты использования двух видов расположения трансплантата сопоставимы [372].

Напротив, MX. Feng и соавт. (2010) считают, что загрудинное расположение трансплантата увеличивает частоту несостоятельности анастомоза [158]. Схожие результаты были получены и в исследовании, выполненном Zheng YZ. и соавт. (2012). Несостоятельность анастомоза более часто возникала при ретростернальном расположении трансплантата (27,4% vs 15,8%), чем при заднемедиастинальном [382].

1.6.2.1.6. Шов пищеводно-желудочного анастомоза

Проблема формирования надежного и адекватно функционирующего анастомоза остается одной из ведущих. Надежно сформированный дигестивный анастомоз после резекции пищевода является одним из факторов благополучного послеоперационного периода, поскольку несостоятельность анастомоза в половине случаев является фатальным осложнением [9].

По мнению Б.И. Мирошникова (2012) пищеводный анастомоз непременно должен обладать, по меньшей мере, следующими неотъемлемыми качествами: надежность (герметизм, состоятельность), антирефлюксные свойства (функциональность) и отсутствие склонности к стенозированию. Стенозирование анастомоза и рефлюкс-эзофагит являются наиболее значимыми осложнениями, развивающимся в поздние после операции сроки. Частота возникновения рубцовых стенозов анастомоза колеблется в пределах 20-40% [39].

Развитие ранних (несостоятельность анастомоза, кровотечение) или поздних (стриктуры) осложнений, может быть связано с техникой формирования анастомоза [215]. Однако до сих пор не определены показания к использованию ручного или аппаратного швов, и в клинической практике большинство хирургов применяют оба метода формирования анастомоза [227].

Согласно результатам многих РКИ аппаратное формирование анастомоза безопасно, оно сокращает продолжительность операции и может быть альтернативой ручному способу [107, 227, 273, 290]. Однако в ряде исследований было показано, что при аппаратном способе формирования анастомоза имеется больший риск развития стриктуры в послеоперационном периоде, особенно у больных с небольшим диаметром пищевода [231, 380].

М.И. Давыдов (2007) отдает предпочтение разработанному им ручному погружному пищеводно-желудочному анастомозу в куполе плевральной полости. Применив такой анастомоз более чем у 500 больных, в течение 2-х

десятилетий, автор убедился в его надежности и функциональности. Частота несостоятельности погружного пищеводно-желудочного анастомоза составила 1,9% [9].

Б.И. Мирошников (2012) считает ручной инвагинационный «конец в конец» анастомоз по К.Н. Цациани наиболее оптимальным способом формирования пищеводно-желудочного анастомоза. Из 514 больных, кому была выполнена пластика пищевода желудочным стеблем, несостоятельность внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза наблюдалась у 14(2,7%) больных [39].

Markar SR. и соавт. (2011) провели мета-анализ 9 РКИ, сравнивающих степлерное и ручное формирование анастомоза после резекции пищевода. Проведенный анализ показал, что в обеих группах не было значимых различий в частоте 30-дневной послеоперационной летальности и несостоятельности анастомоза. При формировании анастомоза сшивающими аппаратами было выявлено статистически значимое сокращение продолжительности операции и увеличение количества послеоперационных рубцовых стриктур анастомоза [241].

1.6.2.2. Минимальноинвазивная хирургия пищевода

1.6.2.2.1. История внедрения эндовидеохирургических технологий

Новая эра в хирургии РП связана с развитием в конце 1980-х годов эндовидеохирургических технологий. Первый опыт лапароскопической (ЛС) фундопликации по Ниссену при ГЭРБ, выполненной в 1991г В. Dallemagne, послужил толчком к развитию минимальноинвазивной хирургии пищевода. Уже в 1992 В. Dallemagne и соавт. впервые выполнили минимальноинвазивную эзофагэктомию (МІЕ) [140].

В 1992 г. А. Cuschieri и соавт. произвели МІЕ по поводу РП с применением гибридной технологии: торакоскопическая (ТС) мобилизация

пищевода сочеталась с открытой мобилизацией желудка и формированием анастомоза на шее [137].

В 1994 г. D.M. Lloyd и соавт. опубликовали результаты МИЕ с внутриплевральным анастомозом по типу операции Льюиса [228], а N. Sadanaga и соавт. (1994) впервые применили ЛС контроль при трансхиатальной экстирпации пищевода [299].

Одним из пионеров внедрения минимальноинвазивных технологий (МИТ) был J.D. Luketich, который описал методику МИЕ в 2000г [232].

В России С.И. Емельянов и соавт. в 2000 г. впервые сообщили об успешном выполнении ТС мобилизации пищевода [12]. В дальнейшем стали появляться публикации о применении в России МИТ при хирургическом лечении РП [33, 35, 44, 53].

В период внедрения МИЕ частота конверсий доступа составляла 5-13%. Продолжительность операции была 300-450 минут. Послеоперационные осложнения возникали в 20-55% случаев. Частота несостоятельности анастомоза была сопоставима с данными при «открытой» хирургии. Длительность послеоперационного периода составила 7-14 суток [50].

В последние 10-15 лет МИЕ в хирургическом лечении РП стала активно использоваться во многих клиниках мира. На сегодняшний день около 15-30% всех эзофагэктомий выполняются с использованием МИТ [111, 262].

1.6.2.2.2. Виды минимальноинвазивных эзофагэктомий

В современном представлении под минимальноинвазивной эзофагэктомией (minimally invasive esophagectomy - МИЕ) понимают такую операцию, при которой резекция пищевода выполнена комбинированно лапаро- и торакоскопическим методами. Если же один из этапов вмешательства был выполнен при помощи традиционной методики –

операцию называют гибридной (hybrid minimally invasive esophagectomy - НМІЕ) (Табл. 1.1).

В техническом исполнении МІЕ - это сложный метод хирургического лечения РП. Для приобретения навыков выполнения МІЕ «кривая обучаемости» составляет минимум 17 оперативных вмешательств, а чтобы оценить результаты МІЕ в сравнении с «открытыми» эзофагэктомиями (ОЭ), необходимо иметь опыт более чем 35 операций [276].

Таблица 1.1.

Виды минимальноинвазивных эзофагэктомий [145]

Название операции	Этап операции		Анастомоз
	Абдоминальный	Торакальный	
НМІЕ (трансторакальная)	ЛС (ассистированный)	открытый	внутригрудной
НМІЕ (трансабдоминальная)	открытый	ТС	внутригрудной
НМІЕ (3-х зональная, МакКеон)	открытый	ТС	шейный
МІЕ (3-х зональная (МакКеон))	ЛС (ассистированный)	ТС	шейный
МІЕ трансторакальная (Льюис)	ЛС (ассистированный)	ТС	внутригрудной
МІЕ трансхиатальная	ЛС (ассистированный)	не используется	шейный

Сокращения: НМІЕ – гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия; МІЕ – минимальноинвазивная эзофагэктомия; ЛС – лапароскопический; ТС – торакокопический

По мнению ряда авторов, МІЕ должны производиться в специализированных центрах хирургами с достаточным опытом открытых резекций пищевода при наличии соответствующего эндовидеохирургического оборудования и подготовленного медицинского персонала [50].

В настоящее время существуют центры, имеющие опыт выполнения более 1000 МІЕ [233]. Вероятно, в будущем количество, выполняемых МІЕ

будет превышать количество НМІЕ, что связано с развитием метода и накоплением опыта у хирургов [139].

Технология ЛС мобилизации желудка при гибридных НМІЕ, не достаточно широко используется, хотя данная методика имеет ряд преимуществ, таких как более низкий уровень послеоперационных легочных осложнений, лучшая воспроизводимость и возможность ее выполнять не только в высокоспециализированных центрах [116, 128, 173].

К общим противопоказаниям к выполнению ТС мобилизации пищевода относят непереносимость длительной однологочной вентиляции. Как правило, данную категорию составляют пациенты с легочно-сердечной недостаточностью. К местным противопоказаниям следует отнести: облитерацию плевральной полости, нерезектабельную опухоль, диссеминацию опухоли, спаечный процесс в грудной и брюшной полостях [50, 371].

1.6.2.2.3. Доступы, используемые при минимальноинвазивных эзофагэктомиях

Выбор доступа при выполнении МІЕ зависит от локализации опухоли, функциональных резервов пациента, предпочтений хирурга, а также медицинского учреждения, в котором оперируется больной [195].

В настоящее время для выполнения мобилизации пищевода используют преимущественно два доступа: лапароскопический (ЛС), торакоскопический (ТС) и чрезвычайно редко - транسخиатальный. Формирование желудочного стебля может выполняться как ЛС, так, и открыто.

При МІЕ торакоскопический этап операции позволяет лучше визуализировать грудной отдел пищевода, что способствует выполнению адекватной лимфодиссекции, уменьшает травматичность вмешательства и интраоперационную кровопотерю, снижает количество послеоперационных осложнений [44].

Наиболее часто ТС этап мобилизации пищевода выполняют в положении больного на левом боку [233]. Недостатком доступа является необходимость перекалывания больного для выполнения этапа формирования желудочного стебля [50].

A.Cuschieri (1994), предпочитает оперировать больных в положении на животе по типу "складного ножа" (pron-position). По мнению автора, данное положение более эргономично для манипуляций хирурга и, кроме того, благодаря силе тяжести, правое легкое и следы крови не мешают обзору [138].

Е.И. Сигал и соавт. (2012) считают, что положение больного на животе приводит к повышению давления в брюшной полости (венозная гипертензия в системе нижней полой вены) и требует перекалывания больного во время наркоза, что увеличивает время операции. Поэтому авторы применяют полубоковое положение на операционном столе [50].

Ряд исследователей полагает, что применение трансхиатального видеоассистирования на этапе мобилизации пищевода позволяет выполнить тотальную ЛД средостения под визуальным контролем, что уменьшает продолжительность и снижает травматичность операции [31, 92].

Однако, по мнению R.M. Levy и соавт. (2012) ЛС трансхиатальная мобилизация пищевода имеет недостаточную возможность визуализации важных периэзофагеальных структур, таких как правая нижняя легочная вена и левый главный бронх [223]. Недостаточная визуализация также препятствует надежному гемостазу и выполнению полной лимфодиссекции. Значимость этих недостатков увеличивается у высоких и худых пациентов.

Н. Wang и соавт. в 2011г сравнили результаты МПЕ в зависимости от пути проведения желудочного трансплантата. Исследование показало, что ретростернальный путь проведения желудочного трансплантата во время пластики пищевода при МПЕ может быть альтернативной превертебральному расположению трансплантата [356].

Операция МІЕ может быть закончена формированием анастомоза как внутриплеврально, так и на шее при помощи аппаратного или ручного швов [106].

В 2012 г К. W. Maas и соавт. проанализировали результаты использования ручного и аппаратного шва при формировании внутриплеврального эзофагогастроанастомоза [236]. Существенных преимуществ одной методики формирования анастомоза над другими не было выявлено, однако аппаратный анастомоз авторы сочли более предпочтительным.

Возможность и безопасность МІЕ после неoadьювантной ХЛТ на сегодняшний день до конца не изучена [360].

Thomson IG. и соавт. в 2010 провели сравнительный анализ риска возникновения рецидива РП после ТС-ассистированной эзофагэктомии. Независимыми прогностическими факторами, по мнению авторов, были Т-стадия, дифференцировка опухоли, протяженность опухоли больше 6 см и количество метастатических лимфатических узлов [338].

1.6.2.2.4. Сравнительный анализ результатов минимальноинвазивных эзофагэктомий и «открытых» операций

По мере накопления материала в литературе в начале XXI века стали появляться результаты первых исследований по сравнительной оценке МІЕ и «открытых» эзофагэктомий (ОЭ) [284].

Исследования, проведенные JD. Luketich [233], RJ.Verhage [351], SS. Biere [101], G. Decker [145] и их соавт. позволили обобщить опыт применения более чем 5000 МІЕ у больных РП [371].

Все авторы, на основании полученных результатов, сделали вывод, что выполнение МІЕ возможно и безопасно. Во многих публикациях отмечалось, что при использовании МІЕ уменьшается интраоперационная кровопотеря,

снижается длительность пребывания в палате интенсивной терапии и продолжительность послеоперационного периода по сравнению с ОЭ. Множество различных методик выполнения МПЕ не имеют существенных преимуществ между собой. Отдаленные онкологические показатели нуждаются в уточнении, что требует дальнейшего изучения результатов МПЕ [359, 371].

Однако большинство исследований носило ретроспективный характер с подбором больных, исключая местнораспространенные формы РП и наличие коморбидного фона. Послеоперационные осложнения возникали в 30 - 50% случаев, доминирующими из которых были связаны с дыхательной системой (22%). Несостоятельность анастомоза наблюдалась в 4-8% случаев. Послеоперационная летальность составляла 2 - 3% [195, 246, 319].

Схожие данные получили Gemmill E.H. и McCulloch P. (2007), проведя системный литературный обзор 188 тезисов и 23 статей, опубликованных в англоязычной литературе с 1997 по 2007гг. Авторами были оценены результаты лечения 1398 пациентов РП, кому выполнялись полные или гибридные МПЕ. Интраоперационная кровопотеря составляла 316 мл, продолжительность операции - 281 мин. Радикальная эзофагэктомия выполнена в 91% случаев. При лимфодиссекции удалялось в среднем 17 лимфоузлов [170].

Информацию об онкологических результатах после МПЕ содержит обзор, выполненный Dantoc M. и соавт. в 2012 г. Авторы проанализировали 16 РКИ (с 1950 по 2011 гг.), в которых приняло участие 1586 больных РП. Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при МПЕ было 16(5-33), при ОЭ - 10(3-32), при НМПЕ -17(10-27). Различия были статистически достоверны между МПЕ и ОЭ. Отдаленные результаты 5-летней выживаемости в сравниваемых группах не имели различий (МПЕ – 31,1%; НМПЕ – 26,%; ОЭ – 26%). Авторы сделали вывод, что по онкологическим результатам, МПЕ эквивалентна ОЭ [141].

G.B. Hanna и соавт. (2012) отобрали 34 наиболее крупных исследований, посвященных МИЭ при РП, опубликованных с 1990 по 2012 г. Авторы отметили широкую вариабельность хирургической техники и периоперационных исходов, в том числе из-за отсутствия единого подхода к классификации послеоперационных осложнений и обратили внимание на невыполнение рекомендованного объема ЛД в большинстве исследований. В качестве одного из выводов было указано на необходимость согласительного консенсуса по хирургическому подходу при МИЭ, прежде чем исследования, посвященные сравнению МИЭ с ОЭ, будут вновь инициированы [177].

К настоящему времени проведено только одно крупное проспективное мультицентровое РКИ, посвященное сравнению МИЭ и ОЭ при РП (TIME trial - Traditional Invasive vs Minimally invasive Esophagectomy) [103]. Процент легочных осложнений в течение первых двух недель послеоперационного периода оказался значительно ниже после МИЭ чем после ОЭ (9% vs 29%). Статистически значимых отличий в частоте других осложнений отмечено не было. Количество удаленных лимфатических узлов и частота «положительного» края резекции не отличались от аналогичных показателей при традиционных вмешательствах. Длительность послеоперационного периода после МИЭ была короче, чем после ОЭ (11 дней vs 14 дней)

Таким образом, первое РКИ подтвердили преимущество непосредственных результатов МИЭ над ОЭ у больных РП. Однако оценку отдаленных результатов использования МИЭ еще предстоит проанализировать, поскольку 5-летняя и безрецидивная выживаемость пока не изучены [103].

В настоящее время проводится второе мультицентровое проспективное РКИ по оценке использования МИЭ в сравнении с ОЭ (The French' MIRO trial). В 2011г N. Briez и соавт. [115] опубликовали дизайн этого РКИ, в котором будут сравниваться НМИЭ (ЛС+торакотомия) с ОЭ типа Льюиса.

1.6.2.2.5. Робот-ассистированная хирургия пищевода

Несмотря на всю привлекательность эндовидеохирургических технологий в лечении РП они имеют свои специфические недостатки. Роботические системы позволяют преодолевать недостатки традиционной эндовидеохирургии.

В 2003 г. S. Horgan и соавт. доложили свой первый опыт использования робот-ассистированных технологий при выполнении трансхиатальной тотальной эзофагэктомии [183].

В дальнейшем ряд авторов опубликовали результаты, полученные при использовании робот-ассистированной трансхиатальной эзофагэктомии у больных РП [152, 165].

Впервые робот-ассистированную тораколапароскопическую эзофагэктомию выполнил R. van Hillegersberg 2003г. Первые результаты использования новых технологий были опубликованы авторами в 2006 г [346].

В 2009г коллектив этих же авторов сообщил уже о 47 выполненных робот-ассистированных эзофагэктомиях. Конверсия доступа потребовалась в 7(14,8%) случаях. Продолжительность операции составляла 450 минут, интраоперационная кровопотеря - 625 мл. Длительность пребывания в палате интенсивной терапии составляла один день, а продолжительность послеоперационного периода - 18 суток. Послеоперационные легочные осложнения были отмечены у 21(44,6%) пациента. Послеоперационная летальность составила 3(6,3%) случая. При лимфодиссекции было удалено 29(8-68) лимфатических узлов и R0 резекция была выполнена 36(76,5%) пациентам. Медиана наблюдения за больными составила 35 месяцев, при этом медиана безрецидивной выживаемости была 15(12-15) месяцев. Авторы сделали вывод, что робот-ассистированные торакоскопические эзофагэктомии онкологически приемлемы [112].

Ряд авторов также с успехом применяют роботов для выполнения ТС эзофагэктомии с одномоментной пластикой желудка, считая это

прогрессивно развивающимся направлением в хирургии пищевода [193, 206,340, 363, 371].

Кривая обучаемости роботических эзофагэктомий, по мнению de la Fuente SG. и соавт. (2012), составляет 25 операций [144].

Falkenback D. и соавт. в 2014г провели литературный обзор публикаций по роботически-ассистированным гастрэктомиям и эзофагэктомиям с 1990 по 2013гг. Всего было проанализирована 61 публикация, из них 31 была посвящена роботическим эзофагэктомиям. Авторами не было выявлено различий в количестве послеоперационных осложнений, летальности и количестве удаленных лимфатических узлов между роботическими и МПЕ операциями [156].

В настоящее время проводится только одно РКИ по изучению эффективности роботических технологий в хирургии пищевода: ROBOT trial, 2012. Целью исследования является сравнение результатов роботических эзофагэктомий с открытыми трансторакальными эзофагэктомиями. В ходе исследования будет проведена оценка непосредственных результатов лечения. Также будет проанализировано качество жизни пациентов в послеоперационном периоде и себестоимость выполняемых операций [344].

1.6.3. Химиотерапия рака пищевода

Рак пищевода является умеренно чувствительной к химиотерапии (ХТ) опухолью. В настоящее время ХТ, как единственный метод, применяют в качестве паллиативного средства при невозможности хирургического и лучевого лечения [43]. Ранее не леченные больные РП более чувствительны к ХТ [48].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США по лечению РП (NCCN, 2015) проведение только ХТ лечения показано больным с нерезектабельными местнораспространенными формами РП,

диссеминированным процессом или при наличии местного рецидива после ранее проведенного лечения. Полихимиотерапия (ПХТ) рака пищевода более эффективна, чем монорежимы, как по частоте, так и по длительности ремиссии [265].

В настоящее время базовой ПХТ считается комбинация цисплатина и 5-фторурацила [188]. Использование данной схемы ПХТ позволяет достичь полной клинической ремиссии в 30% случаев у больных с локально ограниченным РП, а частота объективных эффектов при использовании этой комбинации составляет 23-65%, при медиане продолжительности жизни 6-11 мес. [41, 60]. И хотя эффективность данной комбинации в лечении распространенного РП явно не удовлетворяет клиницистов, она расценивается как стандарт, по крайней мере, при проведении неoadьювантного лечения [188].

Химиотерапия сопровождается высокой токсичностью. Практически у 50% больных приходится прерывать ПХТ из-за побочного действия цитостатических лекарственных средств [41, 69].

В настоящее время изучаются комбинации с применением новых перспективных препаратов с принципиально иным механизмом действия (таксаны, ингибиторы топоизомеразы, гемцитабин) [187, 188, 254]. Однако медиана продолжительности жизни составляет 7-11 мес. что не позволяет говорить о безоговорочном преимуществе новых комбинаций перед стандартной комбинацией цисплатина и 5-фторурацила [9].

Весьма скромные результаты с применением доступных химиотерапевтических агентов стимулируют разработку новых стратегий, которые, без сомнения будут базироваться на понимании молекулярной биологии заболевания [10].

Роль молекулярных маркеров в формировании чувствительности и резистентности РП к противоопухолевой терапии изучена в значительно

меньшей степени, чем для других частных карцином желудочно-кишечного тракта [10, 16, 157, 221, 272].

Согласно рекомендациям Национальной всеобщей раковой сети США по лечению РП (NCCN, 2015) для лечения метастатического железистого РП трасцусумаб (моноклональное антитело к рецептору HER/2neu) может быть добавлен к ХТ при наличии экспрессии HER/2neu [265].

Относительно скромные успехи ХТ в лечении РП заставляют индивидуализировать лечение, т.е. на основании определенных клинических и молекулярно-биологических признаков назначать наиболее эффективный препарат или их комбинации в определенный момент времени [357].

Успех ХТ частично может быть предсказан наличием экспрессии определенных генов. Большой интерес представляет поиск в опухоли биохимических маркеров, которые помогут предсказать ответ опухоли на предполагаемое химиотерапевтическое лечение [70, 220, 357, 358].

1.6.4. Лучевая терапия рака пищевода

Современные технические средства и методики облучения при самостоятельной лучевой терапии РП позволяют достичь относительно удовлетворительных непосредственных результатов, хотя отдаленные результаты все еще неутешительны: медиана выживаемости составляет 9 месяцев, 2-летняя выживаемость – около 10%, 5-летняя – около 5% [15, 317].

1.6.4.1 Дистанционная лучевая терапия рака пищевода

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) применяется, в основном с паллиативной целью, у больных, которым по ряду причин отказано в

проведении операции. Однако только у 40 % больных отмечается позитивный эффект в виде частичной регрессии опухоли и уменьшения дисфагии [25, 251].

По мнению ряда авторов, для достижения успеха, к опухоли пищевода требуется подвести дозу радиации, достигающую 65-70Гр. Дальнейшее повышение поглощенной дозы радиации опасно и неминуемо приводит к появлению лучевых повреждений. При этом необходимо исключить из объема облучаемых тканей целый ряд пограничных критических органов: спинной мозг, верхние дыхательные пути, легкие и сердце [21, 29, 164].

Частота постлучевых осложнений при паллиативном лечении достигает 80%, наиболее частыми из которых являются постлучевые эзофагиты – до 30% и постлучевые рубцовые стриктуры пищевода – 5–30%. Тяжелые осложнения лучевой терапии (ЛТ), такие как профузное кровотечение, перфорация пищевода или пищеводные свищи у больных РП встречаются в 2–8 % случаев [251]. Местные рецидивы заболевания возникают в 52-77% случаев при стандартном фракционировании [10, 248]. Все эти больные в дальнейшем быстро погибают от прогрессирования заболевания [15].

На сегодняшний день окончательной СОД при РП в США является 50,4 Гр\ 28 фракций, в Японии – 60 Гр\ 30 фракций в течение 6-8 недель [182]. Однако только половина больных РП из-за тяжелого общего состояния выдерживает месячный курс ЛТ [252].

В наиболее большом систематическом обзоре, выполненном Earlam R. и соавт. (1980), включившем 49 исследований (8500 пациентов), было показано, что при использовании только ДЛТ общая одногодичная, 3-х и 5-летняя выживаемость больных РП составляет 18%, 8% и 6% соответственно [153].

При ранних (T1-T2) стадиях РП результаты ДЛТ в отдельных исследованиях сопоставимы с таковыми при хирургическом методе лечения [62, 131]. Так, проведенный анализ использования ДЛТ СОД 65,5 Гр 78 больным ранними стадиями РП в 9 клиниках Японии показал, что 5-летний срок пережили 45% пациентов [266].

Исследования, в которых предпринимались попытки эскалации дозы ЛТ, чаще всего претерпевали фиаско: при отсутствии разницы в показателях выживаемости и локального контроля, смертность во время лечения была значительно выше в группе высокодозной ЛТ [248].

Применение качественно новых технологий планирования и реализации ЛТ, таких как конформная и с модуляцией интенсивности (IMRT - intensity-modulated radiotherapy) теоретически позволит на основе 3D – планирования более точно воздействовать на опухоль, максимально избегая лучевого повреждения смежных органов [9, 243].

В настоящее время проведено несколько исследований, изучающих эффективность IMRT при лечении РП [210, 267, 317]. Однако количество пациентов, в исследованиях было небольшим, поэтому полученные результаты не позволяют судить об эффективности данной ЛТ.

В стадии изучения находятся так же методики протонной ЛТ [364] и ДЛТ на основе применения электромагнитной гипертермии [7].

1.6.4.2. Брахитерапия рака пищевода

Возможности подведения высокой очаговой дозы при лечении РП ограничены пределами толерантности нормальных органов и тканей, находящихся в непосредственной близости от пищевода [9].

Брахитерапия позволяет реализовать основные принципы конформной радиотерапии – подведение максимально возможной дозы излучения к опухоли за короткий промежуток времени и уменьшение дозой нагрузки в области смежных органов и тканей [23, 317].

По мнению С.В. Канаева и соавт. (2005), принципиальных различий в механизме лучевого воздействия, приводящего к гибели клеток, повреждению нормальных тканей и уничтожению опухоли между ДЛТ и брахитерапией не существует [22].

После разработки и внедрения в клиническую практику аппаратов нового поколения, внутрисветная брахитерапия РП, получила новое развитие. Применение источников небольшого диаметра, разной степени активности (Cs-137, Ir-192), планирующих систем значительно упростило и индивидуализировало процесс лечения [9].

В последние годы большинство исследователей сходятся во мнении, что брахитерапия с источником, обладающим высокой дозой мощности обладает целым рядом преимуществ - непродолжительностью воздействия, минимальными неудобствами для больных и персонала, относительно невысокой стоимостью обеспечения, небольшим количеством осложнений [3, 190].

Самостоятельно брахитерапия используется, в основном, с паллиативной целью у больных с местнораспространенным РП, для уменьшения симптомов дисфагии. Также брахитерапия может использоваться сочетано с ДЛТ, с целью увеличения дозы облучения опухоли у неоперабельных больных [317]. Местный терапевтический эффект после брахитерапии наблюдается у 56–71% больных со стенозирующим РП, а средняя продолжительность жизни составляет 13 мес. [73, 329].

Согласно рекомендациям по лечению РП Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN, 2015), брахитерапия является паллиативным методом лечения, позволяющим осуществить локальный контроль опухоли в 25-35% случаев, при этом медиана выживаемости составляет 5 месяцев. Однако роль брахитерапии в лечении РП остается до конца неизученной [265].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно величины дозы за фракцию, ритма облучения и СОД при выполнении брахитерапии. Изучение данных литературы показывает, что большинство авторов используют РОД 4-8Гр за фракцию 1 раз в неделю, СОД 15-30Гр [9, 22].

По мнению R. Shridhar и соавт. (2013), брахитерапия играет существенную роль в паллиативном лечении больных РП. Приемлемыми считаются дозы облучения 16 Гр (2 фракции) или 18 Гр (3 фракции) [317].

S. Lettmaier и V. Strnad (2014) полагают, что основное преимущество брахитерапии – это возможность более продолжительного контроля симптомов дисфагии по сравнению с ДЛТ, аргоноплазменной коагуляцией или постановкой стента [222].

Публикации о применении брахитерапии у больных РП не с паллиативной целью носят единичный характер, а их результаты противоречивы.

Так, по мнению М.И. Давыдова (2007), использование только брахитерапии у пациентов с ранним и, особенно, местнораспространенным РП не может считаться адекватным методом лечения, поскольку сочетанная лучевая терапия (ДЛТ+брахитерапия) более эффективна, нежели брахитерапия в монорежиме [9].

Rosenblatt E. и соавт. (2010) так же считают, что брахитерапия пищевода в монорежиме не должна использоваться у курабельных больных РП, поскольку данное лучевое лечение не воздействует на пути лимфооттока [298].

Однако в Японии, поверхностный РП является показанием к внутрипросветному лучевому лечению, но только как дополнение ДЛТ.

Ряд исследований показали, что применение внутрипросветной брахитерапии эффективно при РП, протяженностью 5 см и меньше, с глубиной инвазии T1 или T2. Однако эффективность сочетанной ХЛТ на сегодняшний день неясна [182].

В Российских клинических протоколах по диагностике и лечению злокачественных новообразований (2013) рекомендовано использование брахитерапии при лечении РП в самостоятельном или сочетано-лучевом варианте по индивидуальному плану [11].

1.6.4.3. Сочетанная лучевая терапия рака пищевода

На сегодняшний день брахитерапия может сочетаться с ДЛТ при лечении больных РП. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) позволяет увеличить СОД на опухоль и улучшить местный контроль над опухолью [317].

Однако представленные в литературе суждения авторов о ее лечебной эффективности не отличаются единством взглядов: местный терапевтический эффект наблюдается в широком диапазоне от 40% до 77%, а уровень 5-летней выживаемости в этих исследованиях варьирует от 33% до 69,5% [192, 281, 301].

Такой разброс данных, определяется неоднородностью методологических подходов, использованием разных радиационных нагрузок, значительной неоднородностью анализируемого материала, а также больными с преимущественно ранними формами РП [23]. Также не определены оптимальные режимы проведения СЛТ у больных РП [71, 298].

По мнению ряда авторов, последовательность проведения ДЛТ и внутрипросветной брахитерапии зависит от индивидуальной клинической ситуации, а изучение данных литературы показывает, что большинство авторов используют брахитерапию при РОД 4-8 Гр за фракцию 1 раз в неделю, СОД 15-30 Гр в комбинации с ДЛТ [9, 167].

Несколько исследований, проведенных в Японии, показало, что СЛТ, имеет эффект у соматически неоперабельных больных РП I стадии, а данный метод лечения может рассматриваться как окончательный. После проведенного лечения общая 5-летняя выживаемость составляла 33-69,5%, местный контроль опухоли был в 55-77% случаев, поздние осложнения развились в 6-26% случаев [182, 253, 333].

С.В. Канаев и соавт. (2012) установили, что использование методик эндоскопической АПР опухолевого стеноза с последующей СЛТ позволило обеспечить выраженный клинический ответ у 79,5% пациентов. При этом существенной корреляционной зависимости достигнутых эффектов лечения от

той или иной последовательности осуществления СЛТ не было. Одногодичная выживаемость при СЛТ составила 58,8%, 2-х летняя выживаемость – 21,2%. Авторы сделали вывод, что результаты СЛТ сопоставимы с паллиативными резекциями пищевода [25].

В ряде случаев выраженный клинический эффект СЛТ позволяет продолжить ЛТ по радикальной программе и добиться стойкой длительной клинической ремиссии и улучшения качества жизни больных [5, 55].

1.6.5. Комбинированное лечение рака пищевода

Наибольший прогресс в терапии злокачественных опухолей удалось достигнуть благодаря комбинированию облучения и химиотерапии [24].

Оценка влияния различных лечебных подходов на количество погибших опухолевых клеток базируется на модели Tannock I.F. (1992). Согласно ей, наибольший результат достигается при сочетании облучения и ХТ. Синергизм в клиническом понимании означает ситуацию, в которой два терапевтических средства, когда они сочетаются, ведут к уничтожению большего числа опухолевых клеток, чем каждое из них в отдельности [334].

1.6.5.1. Химиолучевая терапия рака пищевода

Химиолучевая терапия (ХЛТ) обладает комплексным пространственным взаимодействием: радиация влияет на первичную опухоль и уменьшает риск отдаленного метастазирования, а ХТ увеличивает степень гибели клеток, вызванной радиацией в первичной опухоли, причем не только внутри радиационного объема, но улучшает и отдаленный контроль путем сокращения метастатического потенциала опухоли. Кроме того, сочетание радиации с ХТ увеличивает частоту локального контроля [98].

Результаты исследований, сравнивающих ЛТ и ХЛТ носят противоречивый характер. Ряд авторов показали преимущество ХЛТ по сравнению с только ЛТ рака пищевода [134, 365]. В других исследованиях результаты лечения не имели статистически достоверных различий [248, 322].

При комбинированном лечении осложнения развивались чаще (44% vs 25%). Однако даже при проведении ХЛТ в 46 - 61% случаев возникал рецидив заболевания [120, 317].

Вопрос о лечебном потенциале ХЛТ при РП и сравнение ее эффективности с хирургическим лечением длительное время оставался открытым.

В 2012 С. Pöttgen, M. Stuschke опубликовали результаты мета-анализа 6 РКИ, включивших 929 пациентов РП [288]. В проведенном мета-анализе сравнивались эффективность только лучевой/ХЛТ (СОД 45-71Гр) с предоперационной ХЛТ (СОД 30-46Гр) у пациентов с потенциально операбельным плоскоклеточным РП. После проведенного исследования авторами был сделан вывод, что у пациентов с распространенным РП более безопасной является ХЛТ, особенно при тяжелой сопутствующей патологии [288].

Однако, по мнению других авторов, сравнение результатов лучевого и хирургического методов лечения неправомерно хотя бы потому, что оперативное вмешательство носит не только лечебный, но и стадирующий характер [9, 15].

Поиск возможностей повышения противоопухолевой эффективности ионизирующего излучения при РП, который является относительно радиорезистентным и высокозлокачественным новообразованием (применение нетрадиционных режимом фракционирования, радиомодификаторов и.т.д.) не внес значительных и существенных изменений в судьбу больных в перспективе [15].

На сегодняшний день, по данным многих исследований рекомендуемая СОД при комбинированном химиолучевом лечении РП без использования хирургического метода составляет 54 Гр, а базовыми химиопрепаратами остаются цисплатин и 5-фторурацил [108, 133].

1.6.5.2. Сочетанная химиолучевая терапия рака пищевода

Попытки улучшить отдаленные результаты ХЛТ путем увеличения СОД при ДЛТ до 65Гр не увенчались успехом. Накопленный опыт использования сочетания ДЛТ и брахитерапии позволил применить комбинацию ХЛТ и брахитерапии.

Существует несколько исследований, изучивших применение ДЛТ и ХТ с последующим использованием брахитерапии [122, 167, 377]. Авторы сделали вывод, что высокий уровень развития осложнений заставляет относиться с осторожностью к назначению брахитерапии, в качестве дополнения ХЛТ. Также был сделан вывод, что дополнение брахитерапии к ХЛТ существенно не улучшает отдаленные результаты лечения.

Однако Т. Vuong и соавт. (2005) проанализировали результаты лечения 53 пациентов РП. Больные получили брахитерапию пищевода в СОД 20 Гр\4 фракции с последующей ДЛТ СОД -50 Гр и ХТ (цисплатин + 5-фторурацил). Проведенное лечение позволило достичь 2-х летнего местного контроля у 75% больных, а 5-летняя выживаемость была 28% [354]. Схожие результаты были получены и Sharan К. и соавт [314].

По мнению R. Shridhar и соавт. (2013) брахитерапию не следует использовать после ХЛТ у пациентов с индексом Карновского меньше 70, локализацией опухоли на уровне или выше бифуркации трахеи, а также с распространением на желудок. Авторы используют брахитерапию в режиме СОД 10 Гр\2 фракции или СОД 12 Гр\3 фракции в зависимости от дозы облучения полученной при ДЛТ. Брахитерапия выполняется через неделю после окончания ХЛТ [317].

1.6.6. Комплексное лечение рака пищевода

Результаты только хирургического метода лечения РП по-прежнему остаются неудовлетворительными. В течение первого года после операции рецидив заболевания возникает в 54-79% случаев [182]. Медиана общей выживаемости при хирургическом методе лечения составляет всего 1,3 года [82, 185, 204].

Неудовлетворительные результаты только хирургического метода заставляют использовать мультидисциплинарный подход в лечении РП [80].

В исследовании, проведенном Peure CG. и соавт. (2008), было показано, что при поражении 3 и более лимфатических узлов вероятность системности заболевания составляет 50%, а при поражении 8 и более лимфатических узлов – приближается к 100%. Авторы сделали вывод, что при метастатическом поражении лимфатических узлов лечение РП должно быть комплексным [287].

Однако оценка влияния неоадьювантного и адьювантного лечения на исход заболевания остается противоречивой.

1.6.6.1. Неоадьювантная химиотерапия рака пищевода

Клинический эффект от ХТ может составлять 45-70%, когда ее проводят в объеме неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) с последующим оперативным вмешательством. Обычно проводят 2 цикла ХТ [9, 123].

В начале XXI века в литературе появились результаты нескольких РКИ, сравнивающих результаты НАХТ с только хирургическим методом [78, 204, 245]. Противоречивые результаты этих исследований не позволяют сделать однозначное заключение об эффективности ХТ в предоперационном периоде [378].

Большой мета-анализ, включивший 11 РКИ, сравнивающий только хирургическое лечение и неоадьювантную ХТ, был опубликован в 2002г [342]. Различий в 3-х летней выживаемости в анализируемых группах отмечено не

было. Схожие данные были получены и в мета-анализе, выполненном Malthaner RA. и соавт. в 2004г [238].

Недавно проведенное исследование JCOG9907 продемонстрировало преимущества НАХТ в сравнении с послеоперационной ХТ. Общая 5-летняя выживаемость была 55% vs 43% соответственно ($p=0,04$). Преоперационная ХТ не способствовала увеличению риска послеоперационных осложнений и летальности. Уровень ответа опухоли на проводимое лечение составлял от 19% до 50% [87, 180].

В Японии, после проведенного JCOG9907 исследования, схема цисплатин + 5-фторурацил является стандартом преоперационной ХТ у пациентов с резектабельным РП II-III ст. Однако в этом исследовании не проведено сравнение комбинированного лечения с только хирургическим методом [182].

Выполненный Sjoquist KM. и соавт. (2011) большой мета-анализ 9 РКИ, включивший 1981 пациентов с резектабельным РП, обнаружил явные преимущества НАХТ над только хирургическим методом лечения. Преимущества были связаны с увеличением 2-х летней выживаемости на 5,1%. Однако этот мета-анализ продемонстрировал, что преимущества неoadьювантного ХТ лечения существуют только у больных с аденокарциномой пищевода (отношение рисков - 0,83 (95% CI: 0,71-0,95; $p=0,01$)). Применение НАХТ не улучшило результаты у больных с плоскоклеточным РП [321].

В 2012г Xiao-Nua Xu и соавт. опубликовали результаты мета-анализа 16 РКИ, включивших 2594 больных с операбельным РП, кому выполнялось только хирургическое лечение или комбинированное лечение с НАХТ (цисплатин + 5-фторурацил). Авторы сделали вывод, что неoadьювантная ХТ при операбельном РП увеличивает общую выживаемость пациентов и не влияет на послеоперационную летальность [369].

В настоящее время разрабатываются схемы лечения с добавлением различных химиопрепаратов к комбинации цисплатин + 5-фторурацил [178, 259, 378].

1.6.6.2. Неoadьювантная лучевая терапия рака пищевода

В конце XX века были предприняты попытки улучшения отдаленных результатов лечения РП путем комбинирования предоперационной ЛТ и оперативного лечения. Статистических различий, связанных с использованием НАЛТ в сравнении с хирургическим методом, получено не было [317].

В начале XXI века появились мета-анализы, оценивающие влияние НАЛТ при лечении РП. Так мета-анализ 5 РКИ (n=1147), выполненный Arnott SJ. и соавт. (2005), продемонстрировал лишь тенденцию к улучшению результатов, при использовании предоперационной ДЛТ. Преимущества в общей 5-летней выживаемости были только 4% случаев [91].

Другой мета-анализ исследований, включивших 1033 пациента РП (33% плоскоклеточный РП), выявил значительное увеличение медианы выживаемости (27 мес. vs 18 мес.; $p < 0,0001$), у больных получивших предоперационно ДЛТ [309]. Однако в данном исследовании медиана выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода не были проанализированы отдельно.

Таким образом, отсутствие явного преимущества НАЛТ у больных плоскоклеточным РП не позволяет в настоящее время рекомендовать данную комбинацию в лечении РП [375].

1.6.6.3. Неoadьювантная химиолучевая терапия рака пищевода

На протяжении последних десятилетий роль неoadьювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) в лечении РП активно обсуждается в мире.

По мнению Patricia Tai и соавт. (2014) существуют «за» и «против» проведения НАХЛТ. К положительным факторам относятся неизменная система кровоснабжения, которая позволяет более полноценно проводить ХЛТ за счет повышенной оксигенации крови, возможность оценки снижения стадии (downstaging) опухоли и повышение резектабельности опухоли.

Отрицательными факторами считаются: определение тактики лечения только на основании клинической стадии заболевания, которая может быть завышена, проведение НАХЛТ может увеличивать уровень послеоперационных осложнений [331].

Множество проведенных исследований сравнивали эффект от комбинации НАХЛТ и операции с только хирургическим лечением больных РП [331,375].

Преимущества НАХЛТ были продемонстрированы в 5 РКИ [163, 234, 318, 335, 345]. Результаты недавнего мультицентрового исследования (CROSS study) показали, что применение НАХЛТ с карбоплатином и паклитакселом и ДЛТ (СОД 41,4Гр) у больных с резектабельным РП позволило достичь медианы выживаемости 49 мес., по сравнению с 24 мес. при только хирургическом лечении. После НАХЛТ 3-летняя выживаемость была 59% vs 48% ($p = 0,011$) для только хирургического лечения [163, 345].

Однако в других 3 РКИ преимущества НАХЛТ при РП перед только хирургическим методом лечения не были доказаны [119, 218, 264].

Накопленные результаты многочисленных РКИ позволили проводить мета-анализы, сравнивающие НАХЛТ с только хирургическим методом лечения РП. Результаты некоторых из них были опубликованы в последнее время [125, 159, 169, 197, 211, 317, 343].

Каждый мета-анализ исследований включал результаты лечения не менее 700 пациентов РП. Все авторы были схожи во мнение, что использование комплексного лечения РП с ХЛТ в неoadьювантном режиме

улучшает отдаленные результаты лечения, однако риск послеоперационной летальности в данной группе больных также был выше [317].

Исследование, проведенное McKenzie S. и соавт. (2011), включившее 2233 пациентов РП, показало, что комплексное лечение улучшает выживаемость в сравнении только с консервативной ХЛТ. Медиана выживаемости после тримодальной терапии была 25,2 мес. vs 12,3 мес. после только ХЛТ ($p < 0,001$), как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы пищевода [244].

В 2011г. был опубликован самый большой на сегодняшний день мета-анализ исследований, выполненный Sjoquist КМ. и соавт., сравнивающий неoadъювантную терапию с только хирургическим методом лечения [321].

В мета-анализ вошло 17 РКИ, включивших 4029 больных с резектабельным РП. Проведенный анализ результатов показал преимущества в отдаленных результатах неoadъювантного лечения перед только хирургическим у больных РП. Однако данный подход был связан с увеличением послеоперационной летальности и осложнений. Преимуществ НАХЛТ над НХТ выявлено не было.

Таким образом, все исследования за исключением мета-анализа, выполненного Greer SE. и соавт. (2005) продемонстрировали, что использование НАХЛТ в лечении РП улучшает ответ опухоли, повышает местный контроль и увеличивает 3-х летнюю выживаемость в сравнении с только хирургическим методом [175].

В настоящее время неясно, влияет ли гистологическая структура опухоли (плоскоклеточный рак или аденокарцинома) на выбор стратегии лечения РП.

Недавно проведенный мета-анализ (2009) продемонстрировал, что плоскоклеточный РП в Европе и США более чувствителен к НАХЛТ, чем у пациентов РП азиатского происхождения [197]. Этнические различия заставляют провести переоценку роли НАХЛТ у пациентов с

плоскоклеточным РП, проживающих в Азии. Так, если в Америке и в Европе используется НАХЛТ, то в Азии, и, в первую очередь, в Японии использование предоперационной ХТ является стандартом лечения, особенно для плоскоклеточного РП [197].

Предоперационная ДЛТ в основном дается в СОД 41,4-50,4Гр, синхронно с платино- или паклитакселсодержащей ХТ. В США при проведении трёхмодальной терапии РП СОД 50,4 Гр (28 фракций) является стандартной [229, 335]. Применение триплетной схемы ХТ (добавление доцетаксела) в комплексном лечении РП дает надежды на улучшение результатов по сравнению с признанными стандартами [280].

В МНИОИ онкологии им. П.А. Герцена разработана медицинская технология комплексного лечения РП с использованием предоперационной ХЛТ по схеме динамического фракционирования дозы (СОД 40Гр) [6].

Зависимость результатов лечения от увеличения дозы ДЛТ была изучена в исследовании Intergroup 0123 [248]. В ходе проведенного исследования не было выявлено различий в медиане общей выживаемости (13,0 мес. vs 18,1 мес.) между повышенной (СОД 64,8 Гр) и стандартной (СОД 50,4 Гр) дозами облучения. Авторы сделали вывод, что повышение СОД не улучшает отдаленные результаты.

Публикации, описывающие применение брахитерапии в неoadьювантном режиме носят единичный характер [154]. Так в исследовании Gaspar LE. и соавт. (2000) было изучено добавление брахитерапии к ДЛТ при проведении трехмодальной терапии. Осложнения, связанные с лечением возникли в 24% случаев и в 10% закончились летальным исходом. Авторы сделали вывод о необходимости осторожного использовании данного метода лечения [168].

Однако отсутствие выраженного улучшения результатов лечения РП заставляет искать новые методы лечения, особенно в стратегии молекулярно-

таргетного лечения. В настоящее время проводится оценка эффективности добавления таргетных препаратов к НАХЛТ [96, 99, 147, 300, 378].

Одним из факторов прогноза течения заболевания является степень выраженности регресса опухоли после проведенной НАХЛТ. Частота полных патоморфологических регрессов опухоли по данным разных авторов составляет 15-30% в зависимости от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли [62, 379]. Данная категория больных является наиболее перспективной для проведения хирургического этапа лечения. Полный патоморфологический регресс опухоли может повышать 3-х летнюю выживаемость до 60%, а 5-летнюю до 55% по сравнению с устойчивыми к ХЛТ опухолями пищевода [149, 176, 317]. Опухоли, устойчивые к ХЛТ, склонны к быстрому прогрессированию [62].

Выявлению пациентов, у кого ожидается положительный ответ опухоли на проводимое комплексное лечение, может способствовать ранняя ПЭТ диагностика. Так Weber W.A. и соавт. (2001) показали, что ПЭТ ответ (снижение SUVmax на 35% и больше) через 14 дней после начала ХТ, является индикатором ответа опухоли на проводимое лечение (pCR 53% vs. 15%; $p < 0,01$) [361].

Ряд исследований также показал возможность ранней ПЭТ диагностики чувствительности опухоли к НАХЛТ [189, 201]. Отсутствие чувствительности опухоли к НАХЛТ по данным ПЭТ может быть показанием к прекращению консервативного лечения и выполнения резекции пищевода [230].

Однако проведение ЛТ может сопровождаться повышением SUVmax за счет постлучевых воспалительных изменений, которое может давать ложноотрицательный результат, поэтому данный вопрос диагностики требует дальнейшего изучения [229, 256].

Существуют исследования, сравнивающие НАХЛТ с консервативной ХЛТ [97, 324]. По мнению авторов этих исследований, наличие хирургического этапа лечения повышает степень локального контроля над

опухолью, но не влияет на выживаемость у пациентов с местнораспространенным РП.

Однако существуют исследования, в которых было показано, что ХЛТ не может заменить оперативного лечения. Kranzfelder M. и соавт. (2011) установили, что НАХЛТ положительно влияет на выживаемость, не увеличивая уровень послеоперационных осложнений. При этом консервативная ХЛТ не демонстрирует преимуществ перед другими методами лечения [211]. Схожие результаты были получены в исследованиях других авторов [77, 332].

J.R. Izbicki и соавт. (2009) считают, что пациенты с местнораспространенным РП (категория Т4 и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов) должны получать предоперационную ХЛТ. Операция показана в случае ответа опухоли на проведенное лечение. Такой подход позволит улучшить отдаленные результаты, нежели внедрение расширенных лимфаденэктомий [194].

Отдельного внимания заслуживает вопрос, когда оперировать больных РП после проведенной НАХЛТ. В настоящее время оптимальный временной промежуток для выполнения эзофагэктомии после НАХЛТ не установлен [182, 224, 335].

Радиационно-индуцированный некроз опухоли может увеличиваться со временем. По опыту лечения рака прямой кишки удлинение временного интервала до операции способствует более полному ответу опухоли (pCR) на проведенное индукционное лечение и снижению уровня послеоперационных осложнений [162, 341].

Однако также существуют мнение, что задержка с операцией увеличивает риск развития интра- и послеоперационных осложнений, связанных с развитием постлучевого фиброза [146].

Jaе Y. Kim и соавт. (2012) провели анализ влияния временного интервала (до 8 недель и после) между неoadьювантной терапией и

оперативным лечением на послеоперационные осложнения, патологический ответ опухоли и отдаленные результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что продолжительность операции, а также уровень интра- и послеоперационных осложнений в сравниваемых группах не отличались. Патологический ответ опухоли (pCR) и общая выживаемость также были схожи. Авторы сделали вывод, что у больных невосстановившихся после ХЛТ, операция может быть отсрочена на срок больше 8 недель [207].

Таким образом, на сегодняшний день эффект неоадьювантной терапии до конца неясен, но учитывая возникновение полного патоморфологического ответа опухоли до 30% случаев, комплексное лечение РП рекомендовано во многих странах мира [11, 38, 265].

При местнораспространенном РП сочетание ХТ с ЛТ дает шанс на выполнение радикальной операции у больных, леченных с положительным эффектом, что ведет к улучшению отдаленных результатов. Общая 5-летняя выживаемость после ЛТ и оперативного лечения составляет 0-10%, а после ХЛТ увеличивается до 27% [48].

1.6.6.4. Адьювантная лучевая терапия рака пищевода

Адьювантная ЛТ после резекции пищевода преследует цель повысить местный контроль и улучшить выживаемость.

В 2010г Schreiber D. и соавт. выполнили ретроспективный обзор результатов влияния адьювантной ЛТ у больных РП (n=1046) после хирургического лечения. Авторами было показано, что применение адьювантной ЛТ позволило увеличить медиану выживаемости с 15 до 19 мес., а общую 3-х летнюю выживаемость с 18,2% до 28,9% ($p < 0,001$) [307].

В 2013 г Хи Y. и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором приняло участие 725 пациентов РП после R0 резекции пищевода [370]. Медиана выживаемости в группе больных после адьювантной ЛТ была

больше чем в группе больных после только хирургического лечения (29 мес. vs 23 мес.; $p=0,018$).

Однако другие исследования показали, что проведение адъювантной ЛТ способствует только уменьшению частоты местных рецидивов опухоли, но не влияет на общую выживаемость [375]. Теоретическим объяснением данных результатов является отсутствие влияния ЛТ на системность распространения опухолевых клеток. Помимо отсутствия влияния на выживаемость, данное лечение сопровождалось и высоким уровнем (37%) желудочно-кишечных осложнений [238].

По мнению Chen J. и соавт. (2010), адъювантная ЛТ ассоциируется со статистически значимым увеличением выживаемости только в случаях, когда выявлено вовлечение 3-х и больше лимфатических узлов. Статистический анализ также показал, что возраст старше 60 лет, пол, протяженность опухоли свыше 5 см, морфологическая дифференцировка опухоли, а также стадия заболевания больше II ст., являются плохими прогностическими признаками. Наличие этих признаков, по мнению авторов, является показанием к назначению адъювантной ЛТ [130].

К сожалению, на сегодняшний день нет результатов хорошо спланированных исследований, сравнивающих неоадъювантную и адъювантную терапию при лечении РП. Поэтому, на сегодняшний день, адъювантная ЛТ, может рассматриваться лишь как паллиативный метод лечения [317].

1.6.6.5. Адъювантная химиотерапия рака пищевода

Небольшое количество РКИ, сравнивающих адъювантную ХТ (цисплатин+5-фторурацил) в сравнении с только хирургией было проведено в последнее время [289]. Все они не продемонстрировали преимуществ

адьювантной ХТ, связанных с увеличением выживаемости у больных плоскоклеточным РП [86, 317].

В недавнем Японском исследовании (2012) 330 пациентов с плоскоклеточным РП получали до или после операции 2 цикла ХТ (цисплатин+ 5-фторурацил). По данным авторов, только неоадьювантная ХТ имела преимущества в общей выживаемости [86].

По мнению Yaping Xu и соавт. (2012) адьювантная ХТ на основе платиносодержащих препаратов не имеет преимуществ перед только хирургическим методом лечения [375].

1.6.6.6. Адьювантная химиолучевая терапия рака пищевода

На сегодняшний день нет РКИ, демонстрирующих, что ХЛТ в послеоперационном периоде имеет преимущества перед неоадьювантным лечением у больных с местнораспространенным РП. Роль адьювантного лечения неясна у пациентов с позитивным краем резекции или позитивными лимфатическими узлами [80].

В одном из РКИ (1994), сравнивающих адьювантную ХЛТ с адьювантной ЛТ не было выявлено статистически значимых различий. Токсичность лечения была выше в группе с ХЛТ [160].

В Китае было проведено исследование (2010), оценивающее эффективность ХЛТ в лечении местнораспространенного плоскоклеточного РП. Пациенты с плоскоклеточным РП были рандомизированы на 3 группы: неоадьювантная ХЛТ; адьювантная ХЛТ и только оперативное лечение (группа контроля). Различий в общей 5-летней выживаемости между группами неоадьювантной ХЛТ и адьювантной ХЛТ отмечено не было (43,5% vs 42,3%; $p>0,05$). Показатели 5-летней выживаемости в группах ХЛТ были выше, чем в группе только оперативного лечения (43,5%, 42,3% vs 33,8%; $p=0,01$). Частота местных рецидивов в сравниваемых группах была 11,3 %, 14,1% и 35%,

соответственно ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что использование ХЛТ способствует улучшению отдаленных результатов у больных местнораспространенным плоскоклеточным РП [234].

В настоящее время, по данным Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN, 2015), нет достоверных результатов РКИ, сравнивающих адъювантную ХЛТ и хирургический метод лечения у больных плоскоклеточным РП [265].

Согласно японскому руководству по лечению РП [182] адъювантное химиолучевое лечение больным РП не показано, так как не улучшает отдаленные результаты.

Подводя итог обзора современных представлений об эпидемиологии, патогенеза, методах диагностики и лечения РП, можно сделать вывод, что РП остается тяжелейшим онкологическим заболеванием с высоким показателем летальности и крайне низким уровнем медианы выживаемости пациентов.

Большое значение в возникновении РП имеет характер и традиции питания населения, а также социально-экономические факторы, что обуславливает широкие географические различия в уровне заболеваемости РП в мире. В последнее время в экономически развитых странах мира отмечен значительный рост заболеваемости аденокарциномой пищевода.

Несмотря на достигнутые успехи, прогноз лечения РП все еще остается неудовлетворительным. Независимыми факторами прогноза РП являются протяженности опухоли, глубина инвазии, дифференцировка опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов.

За последние 20 лет тактика лечения РП подверглась существенной эволюции. Проведено множество исследований, направленных на улучшение результатов лечения РП. Однако на сегодняшний день нет мирового консенсуса о стратегии лечения резектабельного РП.

Хирургический метод лечения РП в настоящее время является основным. Стратегия оптимального хирургического лечения должна включать выбор наиболее приемлемого подхода, позволяющего точно стадировать заболевание, проводить радикальное удаление опухоли и достоверно оценивать функциональные и онкологические результаты. Однако по-прежнему существуют различные мнения относительно хирургического доступа, объема лимфодиссекции, локализации и способа формирования анастомоза. Данные мнения базируются на противоречивых результатах множества проведенных исследований, а также личных предпочтениях хирургов и традициях, сложившихся в клиниках.

В подтверждение отсутствия в мире единой хирургической стратегии лечения РП можно привести результаты исследования Boone J. и соавт., опубликованные в 2009 г. Авторы провели опрос 269 хирургов, занимающихся хирургией пищевода, из 41 страны (6 континентов). Опрос показал, что 52% хирургов предпочитают выполнять открытые трансторакальные эзофагэктомии нежели открытые транسخиатальные эзофагэктомии (26%) или минимальноинвазивные эзофагэктомии (14%). Не имели предпочтений в выборе доступа только 8% опрошенных хирургов. Расширенную 2-х зональную лимфодиссекцию рутинно выполняют 73% хирургов. Для формирования трансплантата желудок используют 85% опрошенных хирургов. При трансторакальной эзофагэктомии анастомоз на шее формирует 56% хирургов, и в 40% случаев – внутривидеально. При формировании анастомоза на шее ручную методику используют 65% респондентов, степлерную методику выполняют 35% опрошенных хирургов [110,111].

На сегодняшний день накоплен большой мировой опыт выполнения минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных РП. Множество исследований показало, что применение эндовидеохирургических технологий безопасно, а непосредственные результаты сопоставимы с традиционными операциями на пищеводе. Однако в настоящее время нет единого мнения о

последовательности доступов и положении больного на операционном столе, пути проведения желудочного трансплантата, а также локализации и способах формирования анастомоза, безопасности использования неoadьювантного химиолучевого лечения. Также не продемонстрированы убедительные преимущества минимальноинвазивных эзофагэктомий перед традиционными эзофагэктомиями, связанные с улучшением отдаленных результатов.

Широкое внедрение минимальноинвазивных эзофагэктомий в клиническую практику специализированных стационаров, обладающих большим опытом выполнения открытых вмешательств, позволит проводить мультицентровые исследования, благодаря которым можно будет достоверно и объективно оценить преимущества и недостатки данного оперативного вмешательства. Несомненно, минимальноинвазивные технологии в будущем займут свое место в арсенале методов хирургического лечения РП.

Благодаря хорошим непосредственным и отдаленным результатам эндоскопические технологии стали альтернативой хирургическому лечению поверхностного РП. Однако в настоящее время не изучена роль адьювантного лечения после проведенных эндоскопических резекций, а также возможность использования ХЛТ при нерадикальных резекциях.

Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода позволяет эффективно восстанавливать просвет и устранять дисфагию. Выполненная реканализация просвета позволяет провести в последующем стентирование пищевода или ХЛТ. Стентирование пищевода является высокоэффективным методом устранения или ослабления дисфагии у больных РП. Вероятность развития осложнений ставит вопрос о целесообразности использования стента лишь в случаях, когда возможности эндоскопического лечения полностью исчерпаны. Однако в современной литературе нет единого ответа и на этот вопрос.

Рак пищевода, независимо от гистологической формы, характеризуется умеренной чувствительностью к цитостатикам, а лекарственная терапия РП

как самостоятельный метод лечения малоэффективна. Стратегия лекарственного лечения РП, несомненно, будет связана с пониманием молекулярной биологии заболевания. Перспективы ХТ лечения РП вероятно будут достигнуты, благодаря индивидуальному подходу в лечении, основанному на идентификации молекулярных маркеров, определяющих чувствительности опухоли к ХТ, а также появлением новых таргетных препаратов или химиопрепаратов с иными механизмами действия.

Результаты многих исследований продемонстрировали, что использование только ДЛТ в лечении РП не эффективно. Применение брахитерапии пищевода играет существенную роль лишь в паллиативном лечении больных РП. Внутрисветное облучение помогает подводить к опухоли большие дозы облучения, что позволяет улучшить местный контроль над опухолью и эффективно купировать симптомы дисфагии. Роль брахитерапии в лечебных целях у операбельных больных не определена.

Химиолучевая терапия на сегодняшний день может рассматриваться как альтернатива хирургическому методу лечения РП у неоперабельных больных. В ряде исследований было показано, что отдаленные результаты ХЛТ сопоставимы с только хирургическим лечением РП. Однако, несмотря на проведенное химиолучевое лечение, приблизительно в 50% случаев РП прогрессирует, а попытки связанные с увеличением СОД облучения до 65Гр не привели к улучшению результатов лечения.

Совершенствование ХЛТ является одним из перспективных путей улучшения результатов лечения РП. Степень чувствительности опухоли к проводимой ХЛТ может являться важным прогностическим фактором. К сожалению, в настоящее время, критерии оценки ответа опухоли на проводимое лечение не найдены.

В настоящее время так же ведутся поиски новых методов лечения, и их комбинаций, направленных на снижение частоты местных рецидивов и отдаленной диссеминации опухоли. Чаще такое мультимодальное лечение

применяется в неoadьювантном режиме. Множество проведенных исследований, оценивающих роль ХТ и ДЛТ в неoadьювантном или адьювантном режимах получили противоречивые результаты. Применение только ДЛТ или ХТ в неoadьювантном режиме не продемонстрировало увеличения общей выживаемости. Также в ряде исследований было показано, что только у небольшого количества больных с распространенным плоскоклеточным раком можно ожидать эффекта от адьювантного лечения. Поэтому, на сегодняшний день, адьювантная терапия, может рассматриваться лишь как паллиативный метод лечения.

Неудовлетворительные результаты только хирургического метода заставляют использовать мультидисциплинарный подход в лечение РП. Многие исследователи считают, что при распространении опухоли пищевода глубже подслизистого слоя ($T2 \leq$) лечение должно быть комплексным.

Полихимиотерапия с возможным добавлением ЛТ в комбинации с хирургическим методом может улучшать отдаленные результаты лечения, поскольку консервативная ХЛТ сопровождается высоким уровнем рецидива заболевания.

Неoadьювантная ХЛТ используется относительно недавно. На сегодняшний день предоперационная терапия является наиболее перспективным методом лечения местнораспространенного РП. Ряд исследований показали, что применение неoadьювантной ХЛТ улучшает показатели выживаемости. В среднем, при проведении НАХЛТ удается достичь частоты полного ответа опухоли в 15-30% случаев, что соответствует почти 50% 3-х летней выживаемости, практически вне зависимости от примененной схемы.

Однако улучшение отдаленных результатов после неoadьювантного лечения не превышает 10%, по сравнению с другими методами лечения. Кроме того, у большинства больных часто наблюдается завышение клинической стадии заболевания, и они не имеют показаний к назначению неoadьювантной

ХЛТ. Учитывая агрессивность лечения и высокий уровень последующих осложнений, должен проводиться строгий отбор пациентов с всесторонней оценкой риска комплексного лечения РП.

На сегодняшний день режимы оптимальной НАХЛТ также не разработаны. Многие исследователи использовали разные схемы, дозы и режимы ХЛТ. В настоящее время платинасодержащая ХТ является базовой в лечении РП. В то время как в Японии стандартом является неоадьювантная ХТ, Европа и Америка сфокусированы на предоперационной или адьювантной ХЛТ.

Результаты множества исследований носят неоднозначный, а подчас и противоречивый характер. Разнородные группы пациентов, биология опухоли и ее ответ на лечение, а также отсутствие стандартов хирургического лечения объясняют различия результатов в клиниках, занимающихся лечением РП.

В настоящее время считается, что гистологическая характеристика и локализация опухоли в пищеводе должны определять стратегию лечения. Это положение послужило поводом для значительных изменений TNM классификации рака пищевода в 2010 г [339]. Также стали использоваться классификации прогностических групп в зависимости от морфологической принадлежности опухоли.

Дальнейшие исследования, вероятно, будут связаны с определением молекулярных предикторов ответа РП на проводимую ХЛТ, для определения целесообразности выполнения неоадьювантной ХЛТ.

Таким образом, существует надежда, что результаты проводимых в настоящее время и ближайшем будущем хорошо спланированных мультицентровых рандомизированных исследований, помогут выработать единую общемировую стратегию комплексного лечения столь агрессивного заболевания, как рак пищевода.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика наблюдаемых больных

Анализ результатов обследования и лечения 556 пациентов раком пищевода (РП), проходивших лечение ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, проведен с января 1995 года по июль 2015 года. В качестве источника сведений о больных были использованы амбулаторные карты и истории болезни, заполняемые при госпитализации пациента в клинику ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова» Минздрава России.

Мужчин было 440(79,2%), женщин – 116(20,8%). Средний возраст пациентов был $62,4 \pm 1,5$ года.

Распределение больных по локализации РП представлено на рисунке 2.1.

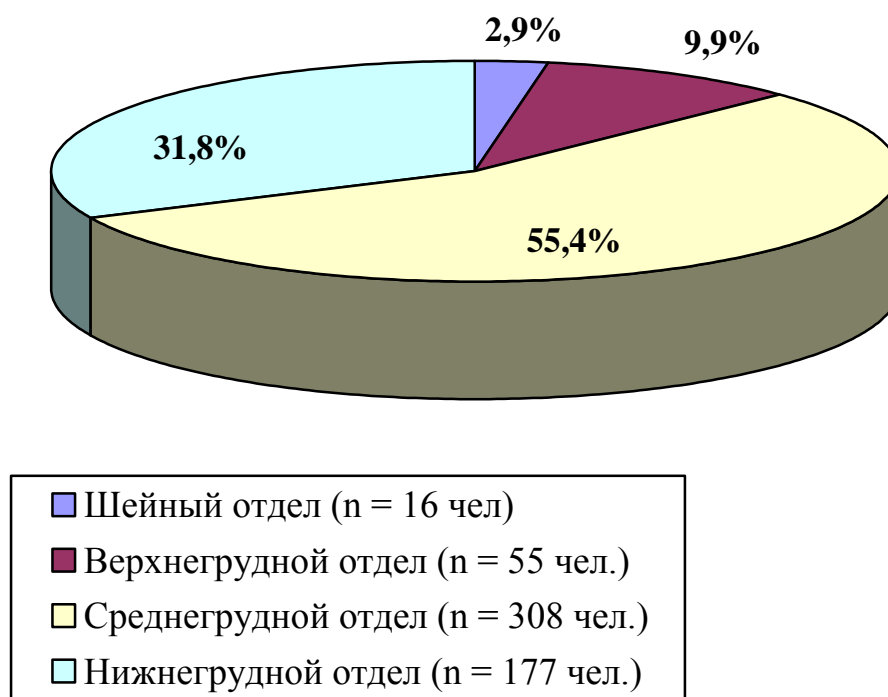


Рис. 2.1. Распределение больных по локализации рака пищевода

Рак шейного отдела пищевода был у 16(2,9%) пациентов; верхнегрудного отдела – 55(9,9%); среднегрудного отдела – 308(55,4%); нижнегрудного отдела пищевода – 177(31,8%) пациентов.

По гистологической структуре преобладали плоскоклеточные формы РП – 523(94,1%) случаев. Аденокарцинома пищевода была диагностирована у 33(5,9%) пациентов.

Стадирование РП осуществлялось по системе TNM 7-й пересмотр (2009). Больных I ст. заболевания было 89(16%) чел.; II ст. – 88(15,8%) чел.; III ст. – 292(52,5%) чел.; IV ст. – 87(15,7%) чел.

Распределение больных по клиническим стадиям РП представлено на рисунке 2.2.

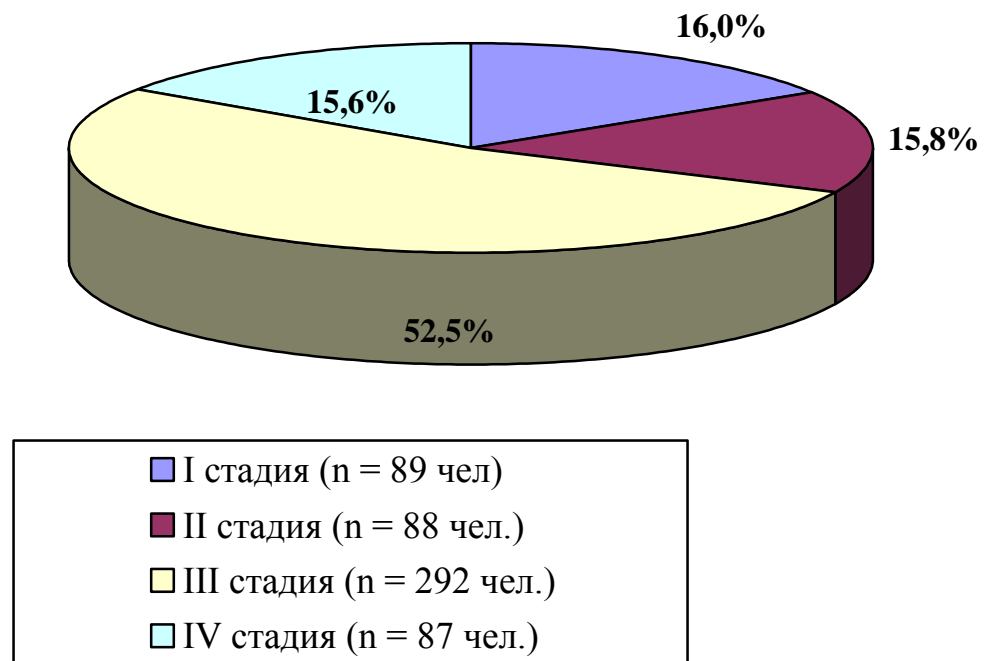


Рис.2.2. Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Консервативную лучевую терапию (ЛТ) получило 158 пациентов РП. В зависимости от проведенной ЛТ, больные были разделены на три группы: группа дистанционной лучевой терапии – 69 чел. («ДЛТ»), брахитерапии – 35 чел. («БТ») и сочетанной лучевой терапии – 54 чел. («СЛТ»).

Комбинированная химиолучевая терапия (ХЛТ) РП была проведена 68 пациентам. В зависимости от проведенной ЛТ в составе комбинированного

лечения больные были разделены на три группы. В первой группе проводилась ХЛТ с использованием ДЛТ - 27 чел. («ДЛТ+ХТ»), во второй – с использованием брахитерапии – 16 чел. («БТ+ХТ»), в третьей комбинированная ХЛТ была с сочетанной лучевой терапией – 25 чел. («СЛТ+ХТ»).

Симптоматическое эндоскопическое лечение РП получили 112 пациентов. В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на две группы. В первой группе аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода выполнялась самостоятельно – 61 чел. («АПР»). Во второй группе АПР проводили как подготовительный этап перед стентированием пищевода – 51 чел. («АПР+Стент»).

Паллиативная химиотерапия после АПР опухолевого стеноза проведена 36 пациентам РП («АПР+ХТ»).

Только хирургическое лечение РП было проведено 86 чел. (группа «Хирургия»).

Комплексное лечение РП было предпринято у 96 пац. В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на 2 группы. В первую группу вошли больные, получившие комплексное лечение РП с неоадьювантной ХЛТ и использованием ДЛТ – 37 чел. («НАДЛТ+ХТ»). Во вторую группу вошли больные, получившие комплексное лечение РП с неоадьювантной ХЛТ и внутрисветной брахитерапией – 59 чел. («НАБТ+ХТ»).

До 2008 г исследование было нерандомизированным ретроспективным. С 2008 г исследование носило проспективный характер.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.3. Детальный анализ состава больных по группам будет рассмотрен ниже в соответствующих главах.

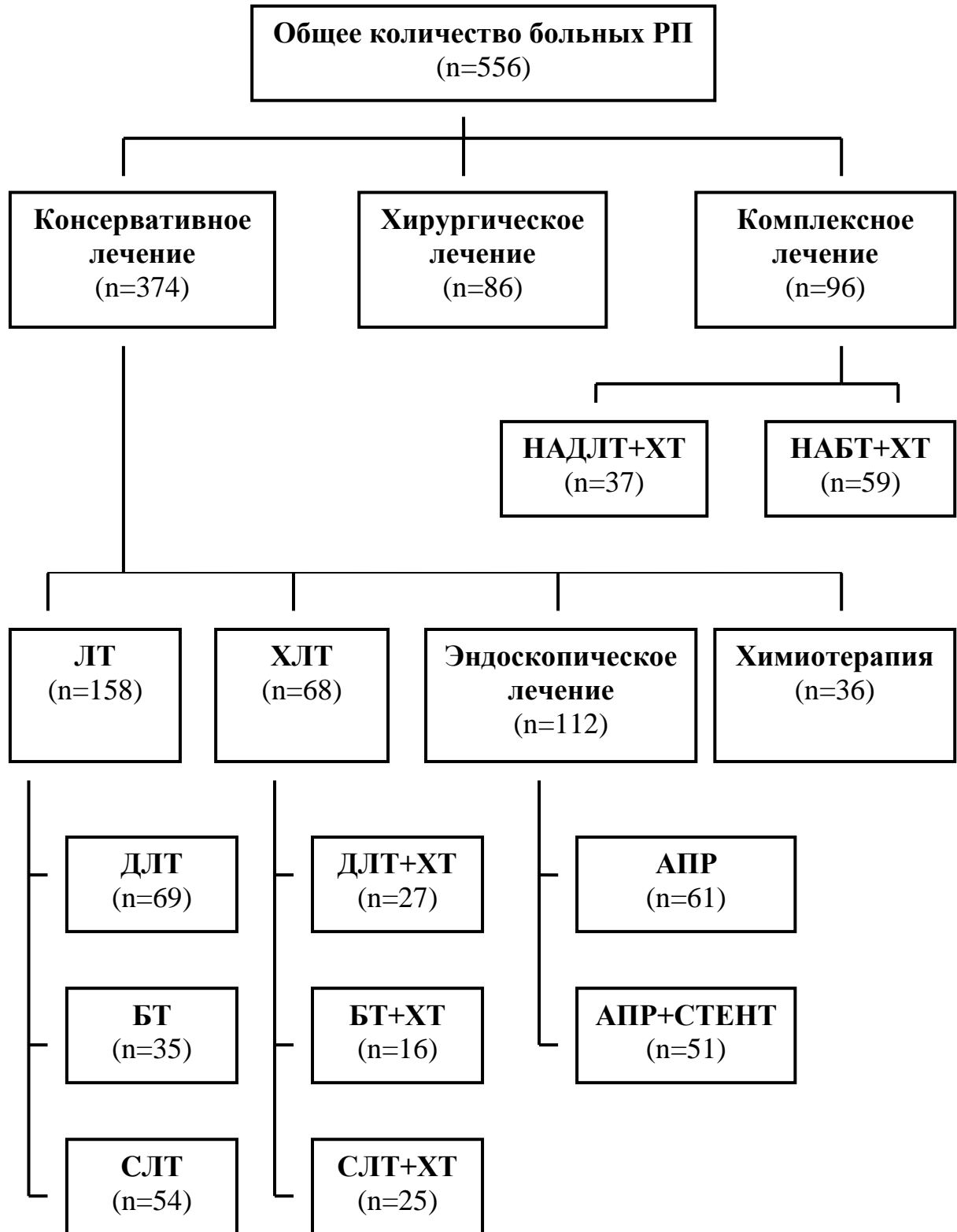


Рис. 2.3. Дизайн исследования

2.2. Характеристика инструментальных методов исследования

Рентгенологическое исследование пищевода выполнялось на аппарате Italray Clinodigit Compact. Пациенту в вертикальном положении при рентгеноскопии предлагалось по команде принимать единичными глотками контрастный препарат на основе суспензии сульфата бария («БАР-ВИПС»), объемом – 100-150 мл. При стенозирующих формах РП и при подозрении на свищевые сообщения применялись водорастворимы рентгенконтрастные вещества («Урографин 76%», «Оптирей», «Омнипак»). Последовательно выполнялись снимки в прямой, в двух косых и боковой проекции (рис. 2.4, 2.5).

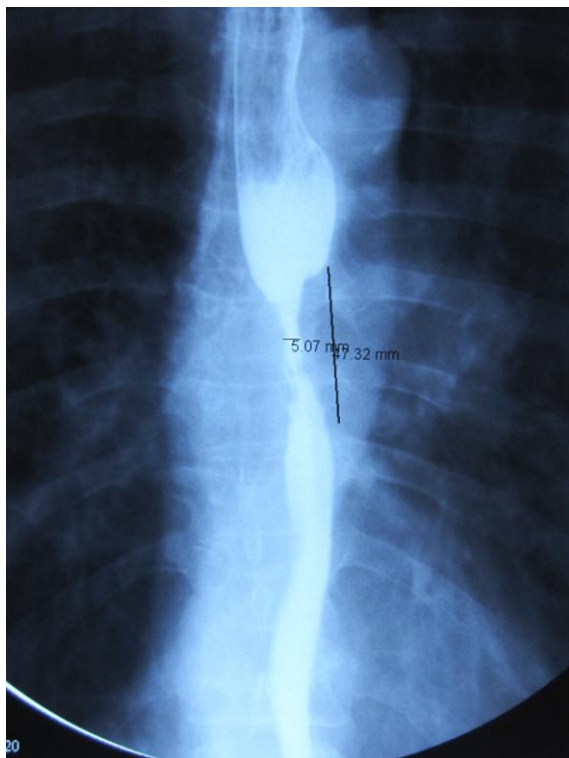


Рис. 2.4. Рак среднегрудного отдела пищевода (Рентгенография с BaSO₄)

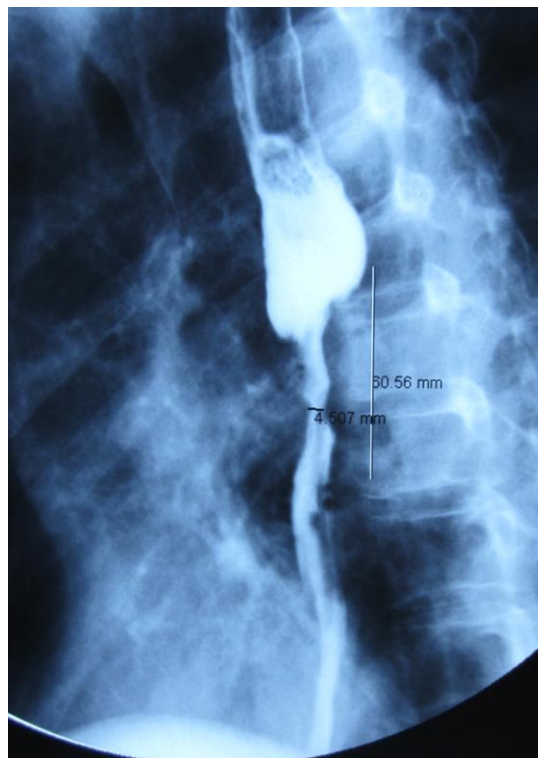


Рис. 2.5. Рак среднегрудного отдела пищевода (Рентгенография с BaSO₄)

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выполнялась на спиральном 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе Brilliance (Philips), с толщиной среза 1,5мм (рис. 2.6, 2.7). Исследование проводилось натощак, в положении лежа на спине, после внутривенного болюсного введения контрастного вещества («Ультравист» 80

мл со скоростью 3 мл в секунду). Для органов грудной клетки использовались отдельные окна для легочной паренхимы и органов средостения (фильтр стандарт В).

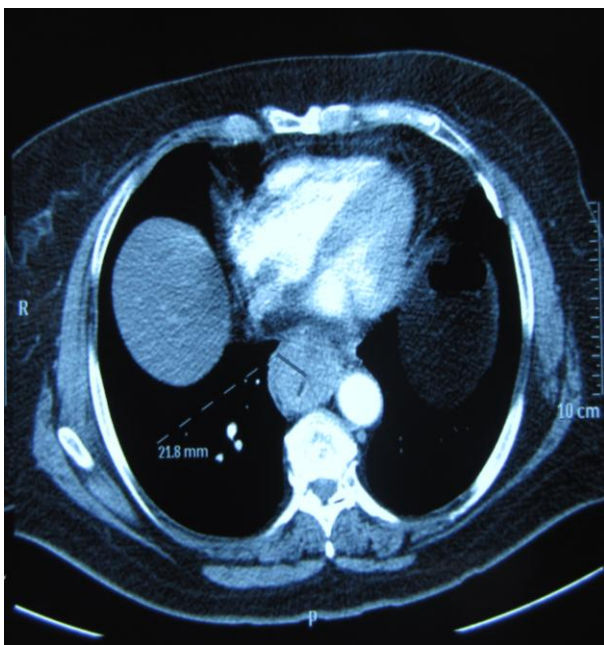


Рис. 2.6. Рак нижнегрудного отдела пищевода (КТ, аксиальная проекция)



Рис. 2.7. Рак нижнегрудного отдела пищевода (КТ, сагиттальная проекция)

Эндоскопическое исследование у пациентов выполнялось на видеостойке «EVIS EXERA II CV-180 фирмы «Olympus» с использованием гастроинтестинальных видеоскопов GIF - N180, GIF-Q180 и бронховидеоскопа BF – 1T180. Также использовались фиброволоконные гастроскопы и бронхоскопы фирмы «Olympus». Исследование проводилось натощак, непосредственно перед исследованием глоточное кольцо, в качестве местной анестезии орошалось 10% лидокаин-аэрозоль 2-3 дозы. Биопсия опухоли пищевода осуществлялась специальными щипцами («Olympus», «MTW») с размахом бранш инструмента 5 мм. (рис. 2.8, 2.9).

Эндосонографическое исследование распространения опухоли пищевода проводили при помощи эндоскопической ультразвуковой системы EUS Exera EU-M160 фирмы «Olympus». Для выполнения эндосонографического

исследования использовался ультразвуковой эндоскоп GF-UM160 (рис. 2.10, 2.11).

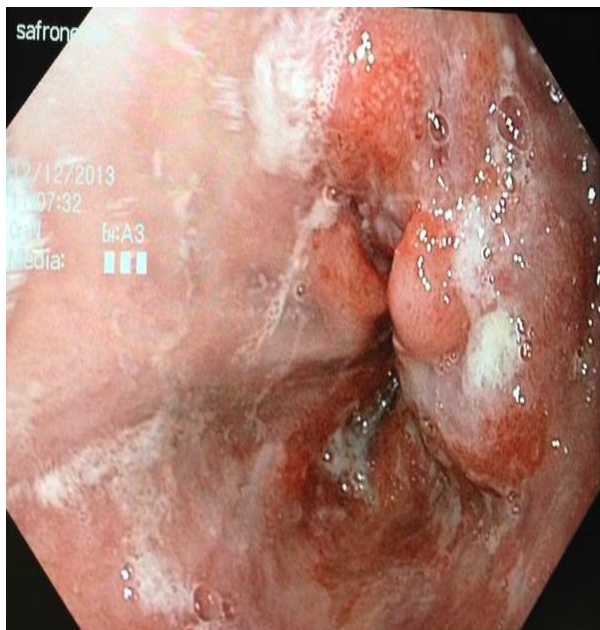


Рис. 2.8. Рак среднегрудного отдела пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

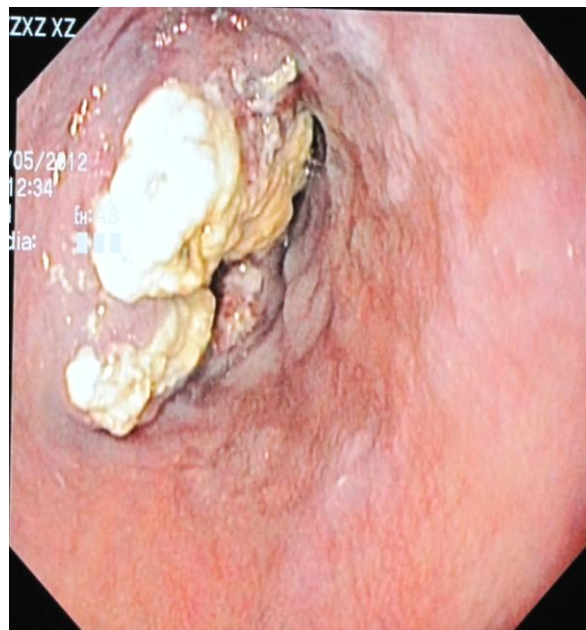


Рис. 2.9. Рак нижнегрудного отдела пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 2.10. Рак верхнегрудного отдела пищевода (Эндосонография стенки пищевода)

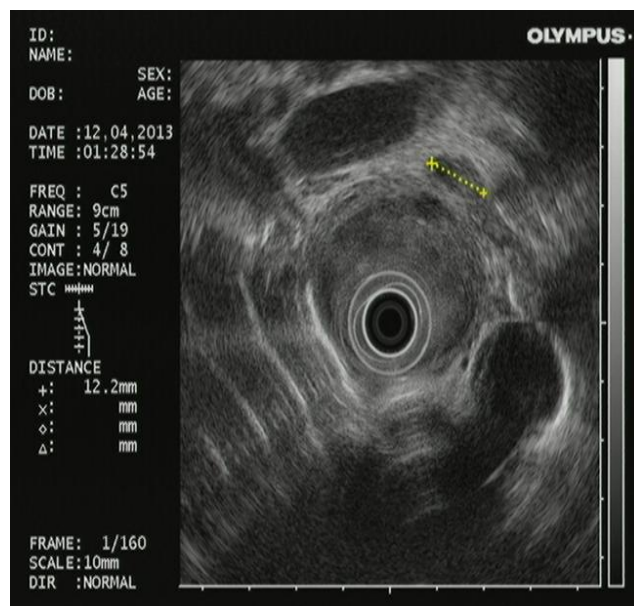


Рис. 2.11. Рак верхнегрудного отдела пищевода (Эндосонография лимфатических узлов)

Магнитно-резонансная томография 9 (МРТ) органов средостения выполнялась на аппарате Signa Excite HD 1,5 Т фирмы «General Electric» (рис. 2.12, 2.13).

Оценка степени местного распространения РП была основана на опыте впервые выполненного исследования, авторские права на которое защищены патентом Российской Федерации на изобретение: «Способ диагностики распространения неопластического процесса пищевода» (Патент на изобретение № 2566185 от 24.09.2015).

Согласно настоящему изобретению в способе комплексной МРТ диагностики и оценке эффективности лечения РП использовалась комбинация следующих методик: получение Т2 взвешенных изображений высокого разрешения, диффузионно-взвешенных изображений и Т1 взвешенных изображений с применением гадолиний содержащего препарата.

Применение комплексной МРТ органов средостения позволило более достоверно оценить степень распространения РП.



Рис. 2.12. Рак верхнегрудного отдела пищевода (МРТ)

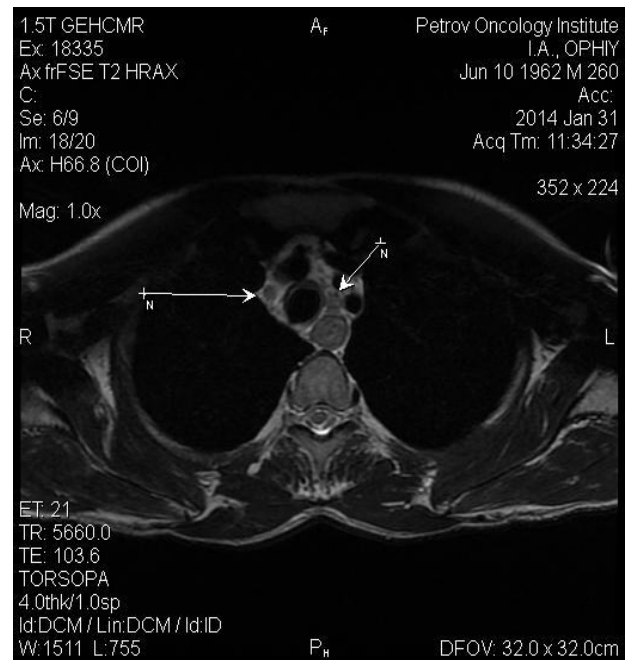


Рис. 2.13. Метастазы в лимфатические узлы средостения (указаны стрелками) (МРТ)

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и лимфатических узлов шеи выполняли на аппаратах Hitachi Hi Vision 900, Aloka Prosound, General Electric Voluson 730 (рис. 2.14).

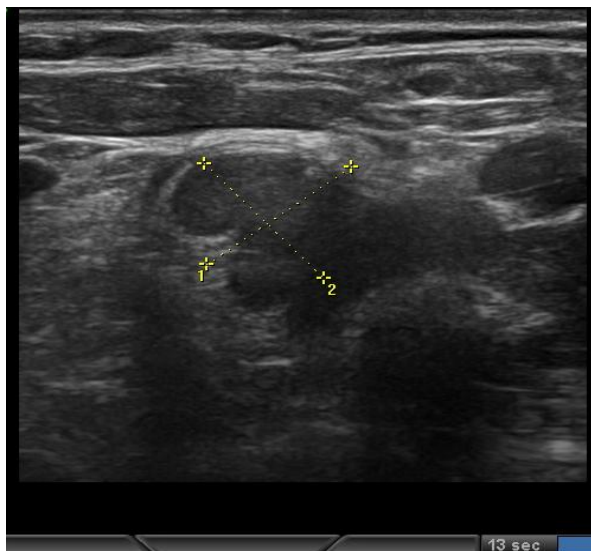


Рис. 2.14. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи

2.3. Характеристика морфологических методов исследования

Морфологическое исследование биоптатов РП проводилось всем пациентам. Для патоморфологического анализа брались 3-5 фрагментов опухоли. Фиксация биоптатов осуществлялась в 10% забуференном формалине (рН 7,0-7,2), гистологическое исследование выполнялось по парафиновым срезам толщиной 3-4 мкм, окрашенным гематоксилином-эозином.

Оценка степени ответа опухоли пищевода на проводимое неоадьювантное лечение проводилось по Wu ТТ и соавт. (2007) (Приложение 1). Под полным ответом опухоли на проведенное неоадьювантное лечение подразумевалось отсутствие опухолевых клеток в гистологическом микропрепарате, включая лимфатические узлы. Умеренный ответ – наличие 1-50% резидуальных опухолевых клеток. При минимальном ответе опухоли на лечение - более 50% резидуальных опухолевых клеток в гистологическом микропрепарате (рис. 2.15, 2.16).

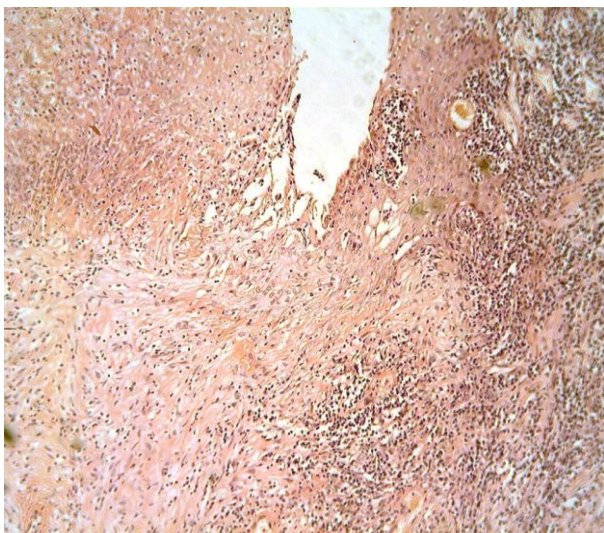


Рис. 2.15. Полный ответ рака пищевода на лечение (Микрофото, окраска гематоксилином-эозином, x100)

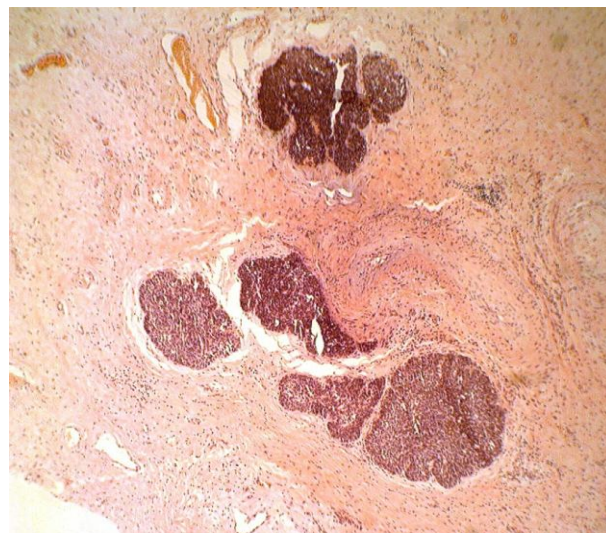


Рис. 2.16. Умеренный ответ рака пищевода на лечение (Микрофото, окраска гематоксилином-эозином, x100)

2.4. Характеристика инструментального обеспечения и методов лечения

Сеансы аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода, направленные на купирование дисфагии, проводились в стационаре или в амбулаторных условиях. За полчаса до сеанса эндоскопического лечения, в целях снижения перистальтической активности, пациентам подкожно вводилось 0,5 мл 0,1% раствора атропина. Глоточное кольцо, в качестве местной анестезии, орошалось 10% раствором лидокаина. Доставка технических средств деструкции опухоли пищевода осуществлялась через инструментальные каналы эндоскопов фирмы Olympus серии OES моделей XQ30, гастроинтестинальных видеоскопов GIF - H180, GIF-Q180, V-70. Для АПР применялось оборудование фирмы ERBE, состоящее из блока контроля и управления аргонопитанием – APC 300, высокочастотного генератора ICC 300 и гибкого зонда, обеспечивающего передачу энергии к коагулируемой поверхности опухоли. Использовались следующие рабочие параметры АРС: мощность тока - 60-80 Вт, продолжительность каждой аппликации – не более 5 секунд. Скорость подачи аргона составляла 2,0-2,2 л\мин, объём вводимого

газа в течение одного сеанса не превышал 3-4 литров (в среднем 2,0-2,5 литра). Для профилактики перерастяжения желудка аргоном, периодически во время сеанса АПР, проводилась его эвакуация. Для реканализации просвета пищевода до диаметра 8-10 мм, требовалось выполнение 3-5 сеансов АПР с интервалом один сеанс в 4 дня (рис. 2.17, 2.18).



Рис. 2.17. АПР опухолевого стеноза пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

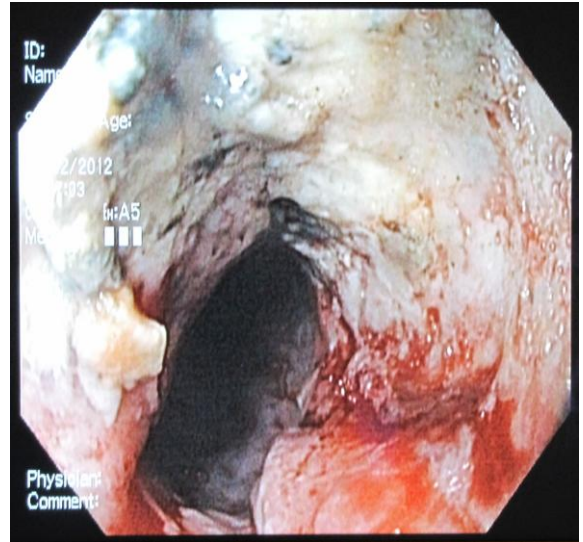


Рис. 2.18. Состояние после АПР опухолевого стеноза пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

Для внутрипросветного восстановления проходимости пищевода у пациентов с постлучевыми рубцовыми сужениями пищевода после перенесенной лучевой терапии, применялась эндоскопическая баллонная дилатация. Процедура дилатации выполнялась под эндоскопическим визуальным контролем с постепенным повышением давлением в баллоне. Для расширения просвета пищевода использовали гидравлические баллоны Quantum TTC («COOK Medical») длиной 8 см и диаметром 6-8-10 мм с рабочим давлением 2 атмосферы. Выбор начального диаметра баллона зависел от диаметра рубцового сужения. Количество сеансов дилатации варьировало от одного до трех. Критерием эффективности баллонной гидродилатации считалось расширение зоны постлучевого сужения пищевода до 8-10 мм в диаметре (рис. 2.19, 2.20).

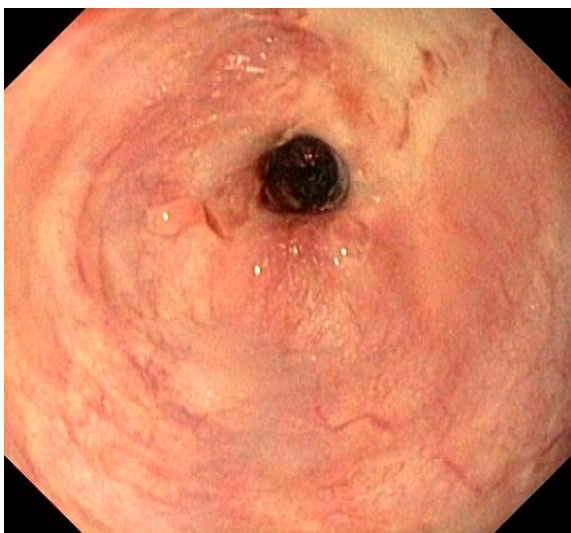


Рис. 2.19. Постлучевая рубцовая стриктура пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

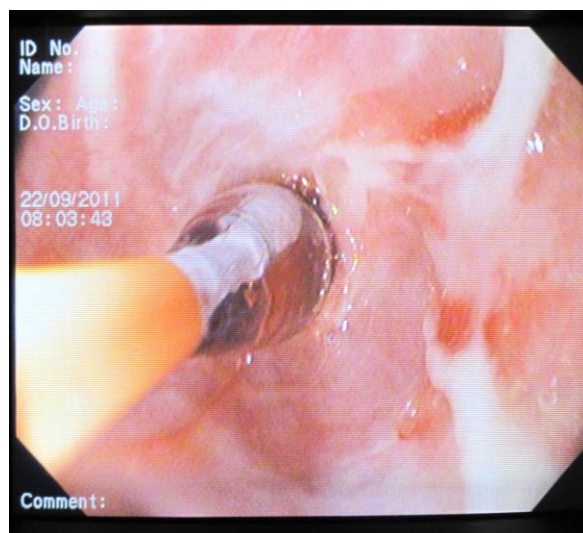


Рис. 2.20. Баллонная дилатация постлучевой стриктуры пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

Процедура постановки стента в пищевод проводилась в условиях стационара и не ранее чем через неделю после последнего сеанса эндоскопической АПР опухоли, что было необходимо для отторжения некротизированных тканей. Использовались саморасправляющиеся покрытые нитиноловые стенты фирм: «M.I.Tech», «Endo-Flex», «Эндомед».

Подбор стентов осуществлялся по результатам предшествующей эзофагоскопии и рентгенографии пищевода в зависимости от протяжённости опухоли, её локализации и величины просвета органа. Длина стента превышала продольный размер опухоли на 3-4 см, а поперечный размер, в целях плотной фиксации при радиальном расширении, – был на 3-5 мм больше диаметра просвета пищевода. Размеры устанавливаемых стентов были от 6 до 22 см с внутренним диаметром от 15 до 20 мм. Перед процедурой стентирования, в целях снижения перистальтической активности, за 30 минут больным вводилось подкожно 0,5 мл 0,1% раствора атропина, а за несколько минут до начала глоточное кольцо орошалось 10% раствором лидокаинового спрея. Установка покрытых стентов осуществлялась под эндоскопическим контролем (рис. 2.21, 2.22).

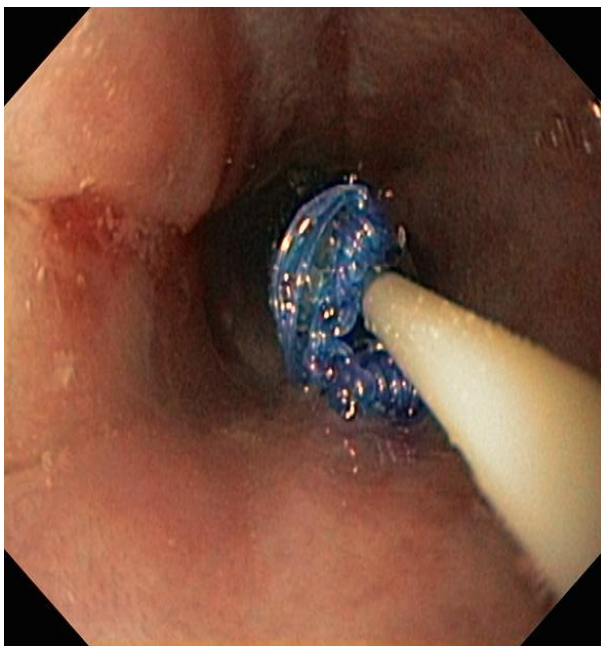


Рис. 2.21. Доставочное устройство стента в пищеводе (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 2.22. Установленный покрытый стент в пищеводе (Эзофагоскопия в белом свете)

По инструментальному каналу эндоскопа в пищевод проводилась направляющая струна. Затем эндоскоп извлекался. По направляющей струне доставочное устройства стента продвигалось в пищевод до места предполагаемой установки, после чего направляющая струна извлекалась. При помощи доставочного устройства под контролем эндоскопа производилось раскрытие стента. На завершающем этапе выполнялся эндоскопический контроль правильности установки стента. Расправление стента с покрытием до своего номинального диаметра происходило в течение нескольких дней. Через день после установки стента производились контрольное рентгенологическое исследование и эзофагогастроскопия (рис. 2.23, 2.24).

После процедуры стентирования больным рекомендовалось воздерживаться от приёма пищи и жидкости в течение 4 часов, а в последующем разрешалась измельчённая и мягкая пища.



Рис. 2.23. Рак среднегрудного отдела пищевода до стентирования (Рентгенография с BaSO₄)

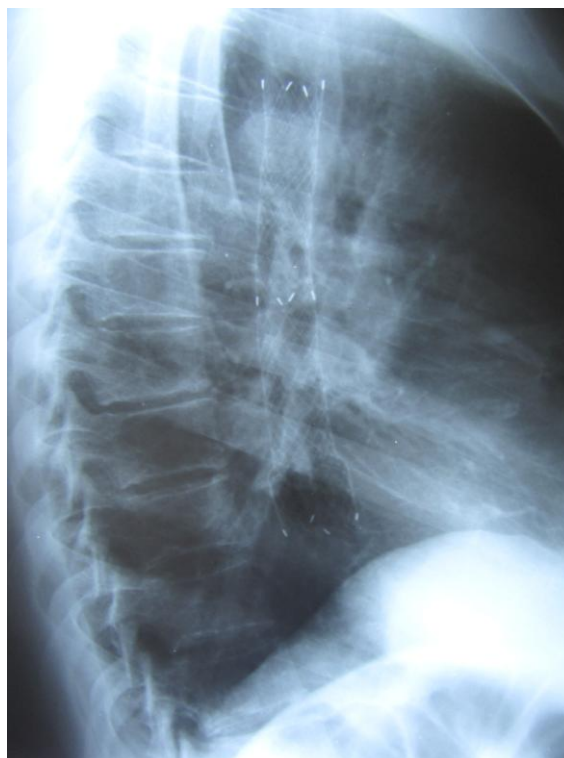


Рис. 2.24. Рак среднегрудного отдела пищевода после стентирования (Рентгенография без BaSO₄)

Дистанционная лучевая терапия проводилась в условиях стационара на линейных ускорителях электронов ЛУЭВ - 15 М1 (Ех 15 МэВ), SL75 5 Ех 6 МэВ, фирмы «PHILIPS» и на аппарате Novalis Ех 18 МэВ, а также на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-М». Разметка полей облучения осуществлялась при помощи топографии, выполненной на компьютерном томографе. В облучаемый объем включались непосредственно пораженный участок пищевода с прилежащими, визуально неизменными стенками на расстоянии 4-5 см от края опухоли и параэзофагеальные лимфатические узлы. Облучение проводилось по методике с двух встречных переднезадних полей. Ширина стандартных полей облучения составляла 6-8 см. Планируемая суммарная очаговая доза (СОД), в зависимости от комбинации с другими методами лечения, составляла 40-50 Гр за 20-25 фракций при 5 фракциях в неделю, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр. При комбинированном химиолучевом лечении с использованием ДЛТ (ДЛТ+ХТ) химиотерапия

начиналось одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (Цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1-й день, 5-Фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в день длительная внутривенная инфузия в 1-5 дни) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Внутрипросветная брахитерапия выполнялась в условиях стационара на аппарате высокой мощности дозы излучения MicroSelectron HDP фирмы «Nucletron» с источником иридия-192 с активностью 10 Ки (рис. 2.25).



Рис. 2.25. Аппарат для брахитерапии MicroSelectron HDP фирмы «Nucletron»

Основным преимуществом данного аппарата является относительно низкая средняя энергия гамма излучения ($0,412\text{ МэВ}$), благодаря чему достигается эффективная локальная защита прилегающих к пищеводу жизненно важных органов и тканей. Источник излучения, диаметром 1 мм с активной длиной 3,5 мм, прочно связанный с 1,5-метровым стальным тросиком, соответственно программе облучения, поочередно устанавливался с шагом 2,5 или 5 мм в любую из 48 позиций в эндостате.

Топометрическая подготовка проводилась на цифровом симуляторе, сопряжённом с компьютерной томографической приставкой. Для проведения

брахитерапии использовался стандартный пищеводный аппликатор в виде пластикового катетера диаметром 6 мм, длиной 100 см, что позволяло облучать РП любой локализации. Установка эндостата осуществлялась под местной анестезией так, чтобы обеспечить движение источника на расстояние, включающее опухоль и стенку пищевода выше и ниже опухоли на 2-3 см.

Благодаря высокой активности источника иридия-192 облучение длилось порядка 10-20 минут, что создавало определённый комфорт для пациентов и достаточно легко ими переносилось. С помощью пакета прикладных программ аппарата MicroSelectron HDP осуществлялась оптимизация дозного распределения вокруг пищеводного аппликатора, благодаря чему создавались условия для равномерного подведения тумороцидной дозы к выбранному объёму опухоли. Система безопасности аппарата брахитерапии позволяла мгновенно прекратить облучение по желанию врача или в соответствии с состоянием пациента, с которым постоянно поддерживалась визуальная и голосовая связь.

Внутрипросветное облучение в монорежиме проводилось по схеме: РОД 7 Гр, один раз в неделю, СОД 21 Гр. При сочетанной лучевой терапии использовалась комбинация ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 40 Гр) и брахитерапии. Брахитерапия пищевода выполнялась в двух режимах. Первый режим - РОД 7 Гр, один раз в неделю, СОД 21 Гр; второй режим - РОД 10 Гр, один раз в неделю, СОД 20 Гр. Брахитерапия пищевода начиналась либо за неделю до ДЛТ либо неделю спустя или на фоне проведения ДЛТ.

При комбинированном химиолучевом лечении с использованием сочетанной лучевой терапии (СЛТ+ХТ) химиотерапия начиналась одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (Цисплатин $75\text{мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1-й день, 5-Фторурацил $1000\text{мг}/\text{м}^2$ в день длительная внутривенная инфузия в 1-5 дни.) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Тактика и принципы лечения РП с использованием комбинации

брахитерапии и химиотерапии в неоадьювантном режиме основаны на опыте впервые выполненного в данном направлении исследования, авторские права на которое защищены патентом Российской Федерации на изобретение: «Способ комплексного лечения местораспространенного рака грудного отдела пищевода» (Патент на изобретение № 2459643 от 27.08.2012 г.)

Первым этапом комплексного лечения была АПР опухолевого стеноза. Для реканализации просвета пищевода в зоне опухоли до диаметра не менее 7-8 мм, обеспечивающего свободное проведение радиотерапевтического аппликатора, необходимо было выполнить 2-4 сеанса АПР. Внутрипросветная брахитерапия проводится в следующем режиме: РОД 7 Гр, один раз в неделю, СОД 21 Гр. Первый сеанс брахитерапии сочетается с началом проведения химиотерапии, обеспечивающей радиомодифицирующий и цитотоксический эффекты лечения. Применяется следующая схема введения химиопрепаратов: Цисплатин 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, 5-Фторурацил 1000 мг/м² в день длительная внутривенная инфузия в 1-5 дни. Следующий цикл химиотерапии проводится через 28 дней. Всего выполнялось 2 цикла химиотерапии, после чего определялась степень регресса опухоли, и проводилось оперативное лечение.

Объем оперативного лечения зависел от локализации РП, его местного распространения, а также использования минимальноинвазивных технологий. Субтотальная резекция пищевода абдоиноторакальным доступом с 2F лимфодиссекцией и пластикой широким желудочным стеблем с формированием эзофагогастроанастомоза в куполе правой плевральной полости (операция Льюиса) выполнялась при РП средне- и нижнегрудной локализации. Под эндобронхиальным наркозом осуществлялась верхнесрединная лапаротомия. Проводилась ревизия органов брюшной полости. Затем осуществлялась мобилизация желудка по большой кривизне с сохранением правой желудочной и правой желудочно-сальниковой артерий. Левая желудочная лигировалась и пересекалась. Выполнялась забрюшинная

лимфодиссекция по ходу артерий чревного ствола в объеме D2 (рис. 2.26).

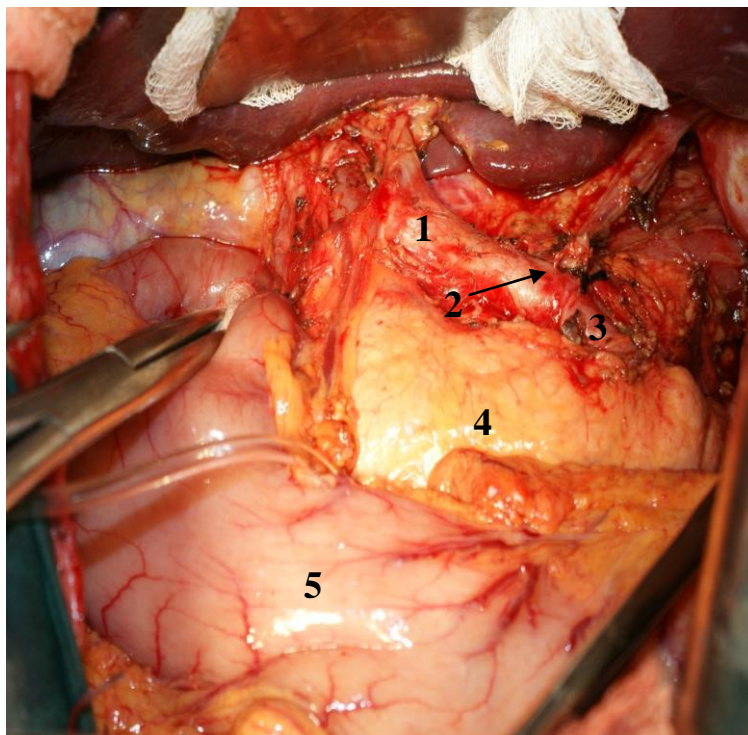


Рис. 2.26. Лимфодиссекция по ходу артерий чревного ствола: 1 - общая печеночная артерия; 2 - культя левой желудочной артерии (указана стрелкой); 3 - селезеночная артерия; 4 - поджелудочная железа; 5 - желудок (Интраоперационное фото)

Затем выполнялась сагиттальная диафрагмотомия. Для энтерального питания в раннем послеоперационном периоде формировалась подвешная еюностома по Витцелю в 30 см от связки Трейца.

Абдоминальный этап операции завершался дренированием левого поддиафрагмального и подпеченочного пространств, швом лапаротомной раны.

Поворот больного на левый бок, боковая торакотомия по IV межреберью справа. Проводилась ревизия правой плевральной полости, передняя и задняя медиастинотомия. Выполнялась мобилизация пищевода (рис. 2.27).

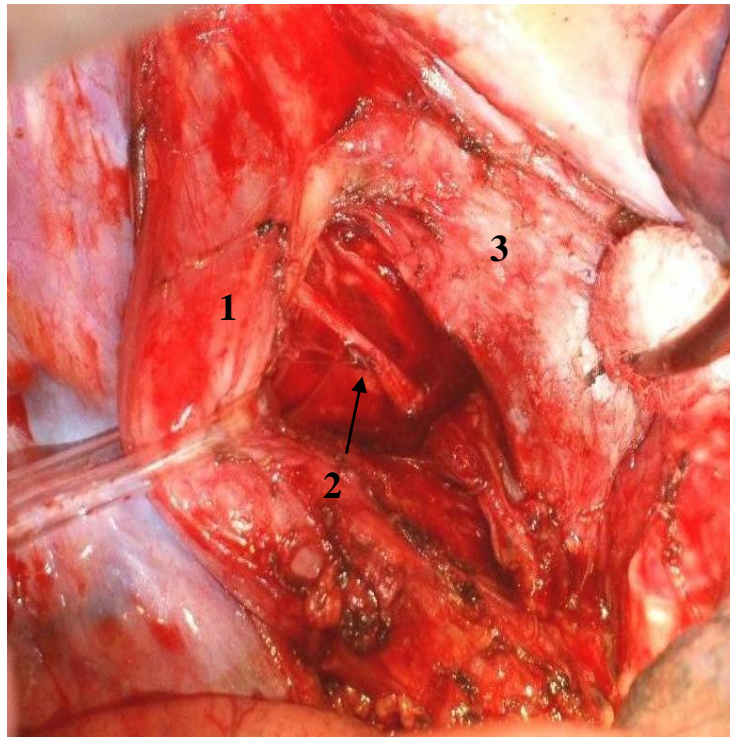


Рис. 2.27. Мобилизация верхнегрудного отдела пищевода от трахеи:
1 – пищевод; 2 – левый возвратный нерв (указан стрелкой); 3 – трахея
(Интраоперационное фото)

Затем выполнялась транспозиция желудка в плевральную полость, резекция кардиального отдела желудка с малой кривизной линейным сшивающими аппаратами Ethicon Endo-Surgery TLC 75. Пищевод отсекался на 8 см выше верхнего края опухоли. Проводилась моноблочное удаление регионарных лимфатических узлов средостения с параззофагеальной клетчаткой (рис. 2.28, 2.29).

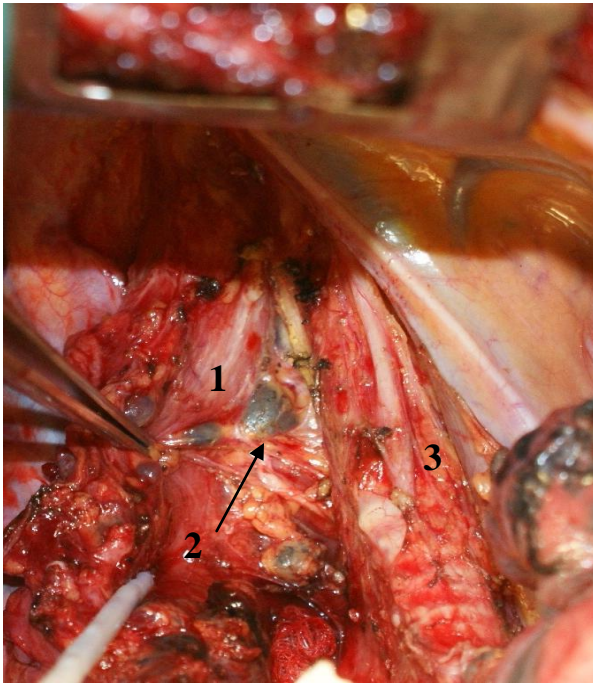


Рис. 2.28. Лимфодиссекция паратрахеальных лимфатических узлов: 1- пищевод; 2 паратрахеальные лимфатические узлы (указаны стрелкой); 3 – трахея (Интраоперационное фото)

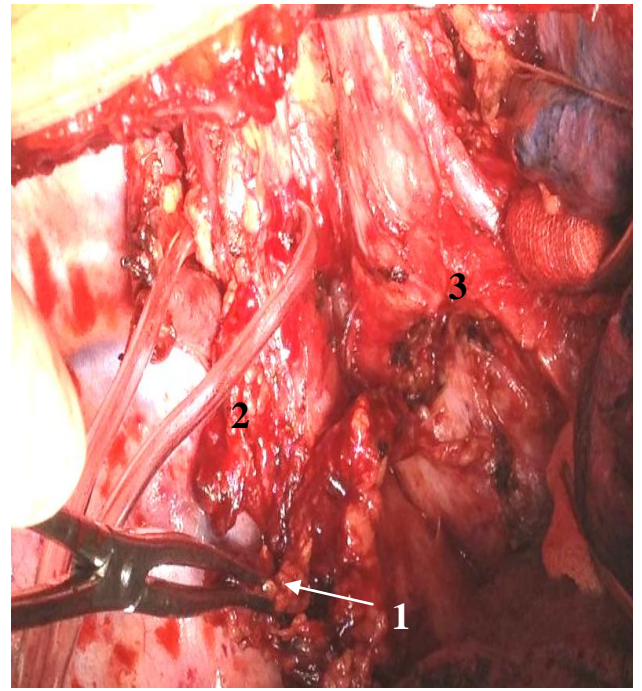


Рис. 2.29. Лимфодиссекция бифуркационных лимфатических узлов: 1- бифуркационные лимфатические узлы (указаны стрелкой); 2 – пищевод; 3 – бифуркация трахея (Интраоперационное фото)

Грудной лимфатический проток клипировался и пересекался на уровне купола диафрагмы (рис. 2.30).

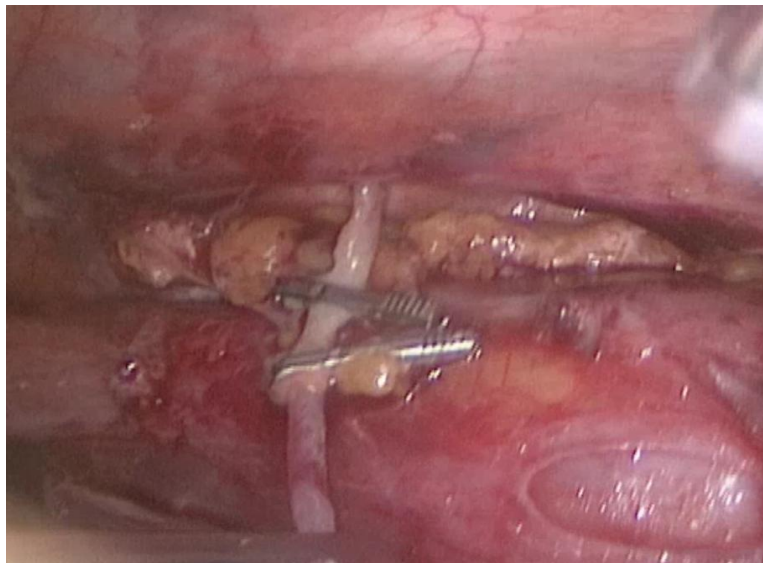


Рис. 2.30. Клипированный грудной лимфатический проток

Эзофагогастроанастомоз формировался в куполе правой плевральной полости ручным инвагинационным способом по методу М.И. Давыдова (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) (рис. 2.31, 2.32). Операция заканчивалась дренированием правой плевральной полости в VII межреберье, швом торакотомной раны.

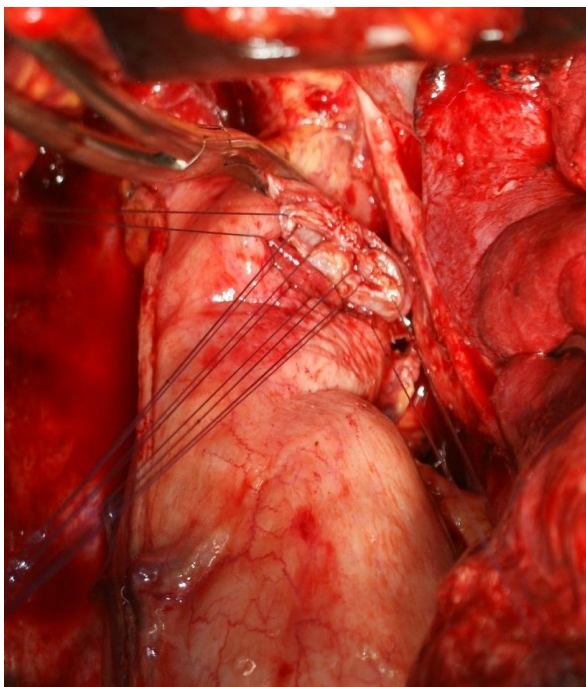


Рис. 2.31. Формирование эзофагогастроанастомоза по М.И.Давыдову (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) (Интраоперационное фото)

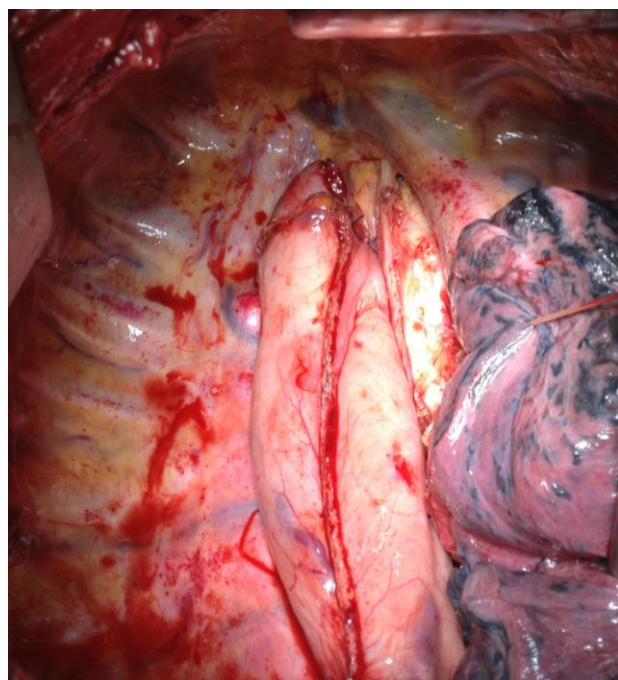


Рис. 2.32. Сформированный желудочный стебель с анастомозом в куполе правой плевральной полости (Интраоперационное фото)

При раке верхнегрудного отдела пищевода выполнялась трехдоступная резекция пищевода (операция МакКена). Первым этапом выполнялась лапаротомия, ревизия брюшной полости, мобилизация желудка с сохранением правой желудочно-сальниковой артерии. Проводилась забрюшинная лимфодиссекция в объеме D2 по ходу артерий чревного ствола. Левая желудочная артерия лигировалась и пересекалась. Из большой кривизны желудка при помощи линейных сшивающих аппаратов Ethicon Endo-Surgery TLC 75 формировался узкий желудочный стебель, который фиксировался к абдоминальному отделу пищевода (рис. 2.33).



Рис. 2.33. Сформированный узкий желудочный стебель (Интраоперационное фото)

Для энтерального питания в раннем послеоперационном периоде в 30 см от связки Трейца формировалась подвесная энтеростома по Витцелю. Абдоминальный этап операции заканчивался дренированием брюшной полости, ушиванием лапаротомной раны.

Далее выполнялась боковая торакотомия по IV межреберью справа. Проводилась ревизия правой плевральной полости, передняя и задняя медиастиномия. Выполнялась моноблочная мобилизация пищевода с регионарными лимфатическими узлами средостения в объеме 2F лимфодиссекции. Грудной лимфатический проток клипировался. Выполнялась транспозиция узкого желудочного стебля в правую плевральную полость. Максимально отступя от опухоли пищевод резецировался. Узкий желудочный стебель фиксировался к культе пищевода.

Торакальный этап операции завершался дренированием правой

плевральной полости в VII межреберье, ушиванием торакотомной раны.

По наружному краю левой грудино-ключично-сосцевидной мышце выполнялась цервикотомия. Культи пищевода с фиксированным узким желудочным стеблем извлекалась в рану на шее. При помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Proximat CDH 21A (25A) формировался эзофагогастроанастомоз (рис. 2.34). Операция заканчивалась дренированием области анастомоза, ушиванием раны шеи.

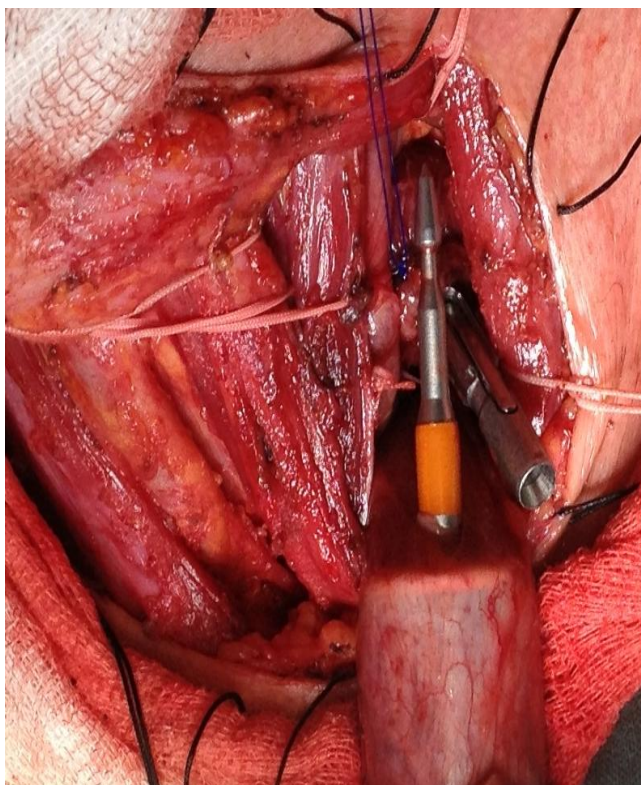


Рис. 2.34. Формирование аппаратного эзофагогастроанастомоза на шее (Интраоперационное фото)

При РП в верхнегрудном отделе, когда невозможно радикально выполнить операцию МакКена, для формирования анастомоза был предложен способ транстрахеального формирования пищеводно-желудочного анастомоза на шее.

Применение данного способа основано на опыте впервые выполненного в данном направлении исследования, авторские права на которое защищены патентом Российской Федерации на изобретение: «Способ пластики пищевода

при раке верхнегрудного и шейного отделов» (Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г.)

После лапаротомии и правосторонней торакотомии производили мобилизацию грудного отдела пищевода и желудка с лимфодиссекцией и формированием желудочного стебля из большой кривизны желудка по общепринятой методике. После лимфодиссекции на шее выполняли циркулярное пересечение трахеи на уровне 2-го межхрящевого промежутка. Затем через операционную рану осуществляли переинтубацию трахеи. Отводили дистальную часть трахеи от пищевода, и в образовавшемся пространстве производили пересечение пищевода на уровне резекции трахеи - на 1 см каудальнее нижнего края перстневидного хряща.

После удаления пищевода с опухолью и проведения желудочного стебля в заднем средостение формировали однорядный пищеводно-желудочный анастомоз с сохранением и укреплением нижнего глоточного сфинктера (рис. 2.35).

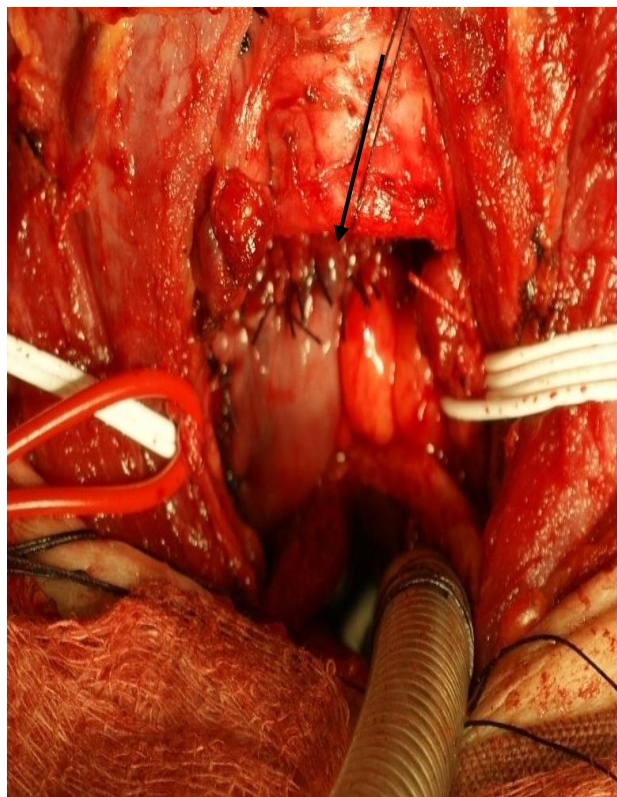


Рис. 2.35. Сформированный дигестивный анастомоз (указан стрелкой), шунт-дыхание через дистальный конец пересеченной трахеи.

Затем формировали однорядный циркулярный межтрахеальный анастомоз отдельными узловыми швами (рис. 2.36, 2.37)

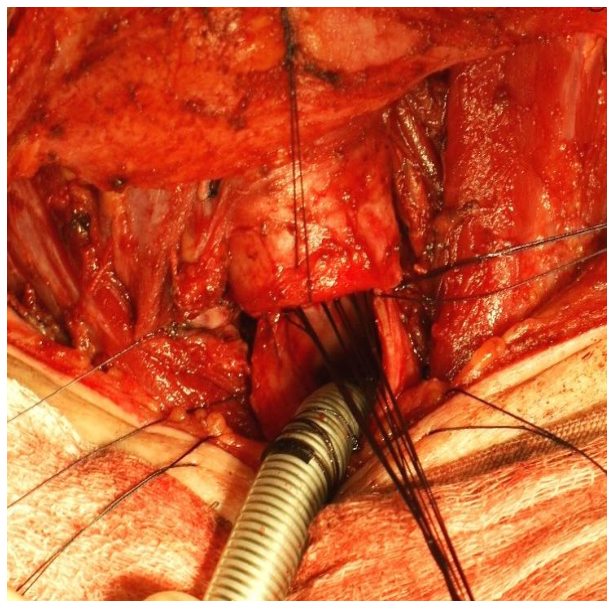


Рис. 2.36. Формирование однорядного циркулярного трахеального анастомоза (Интраоперационное фото)



Рис. 2.37. Сформированный циркулярный трахеальный анастомоз (Интраоперационное фото)

Эндовидеохирургические минимальноинвазивные технологии (МИТ) в лечение РП стали использоваться в клинике с 2012 г.

В современном представлении под минимальноинвазивной эзофагэктомией (minimally invasive esophagectomy - MIE) понимают операцию, когда резекция пищевода выполнена лапаро- и торакоскопическим методами. Если же один из этапов вмешательства был выполнен при помощи традиционной методики – операция называется гибридной – HMIE (hybrid minimally invasive esophagectomy).

Эндовидеохирургический этап операции выполнялся на хирургическом комплексе (высокого разрешения видеоизображения) “Endoscope” фирмы “KARLSTORZ”, состоящем из цифровой HD камеры “IMAGE 1”, преобразователя изображения “IMAGE 1Hub”, HD монитора NDSSC-WU23-A1515, осветителя “XENON NOVA 300”, электрохирургического генератора “Autocon 200”, инсуффлятора углекислого газа “Electronic endoflator”,

ирригатора-аспиратора жидкостей “Duomat”. Использовались эндоскопы с косой (30°) оптикой.

Период освоения МИТ был начат с лапароскопического этапа мобилизации желудка. Лапароцентез выполнялся в типичном месте под пупком. Осуществлялась инсуффляция углекислого газа с интраабдоминальным давлением CO₂ 12-14 мм рт. ст. Устанавливали дополнительные рабочие лапаропорты «веером» по средним ключичным линиям на уровне 2-3 см выше пупка с обеих сторон и в левой и правой подреберных областях с обеих сторон (рис. 2.38).

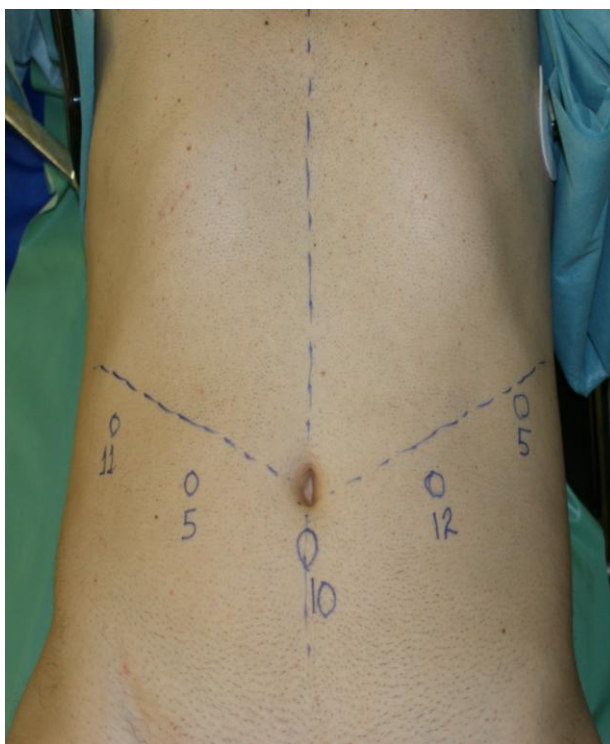


Рис. 2.38. Расстановка лапароскопических портов для мобилизации желудка

Круглая связка печени фиксировалась к передней брюшной стенке проленовой нитью. При помощи ультразвукового скальпеля “Harmonic Generator 300” (“ETHICON”) с 5 мм рабочим инструментом Harmonic Ace и эндоскопического электрохирургического генератора «Ligasure» (“Valleylab”) производилась мобилизация желудка.

Рассекались желудочно-ободочная и желудочно-селезеночная связки с сохранением правых желудочно-сальниковых сосудов (рис. 2.39). Малый

сальник отсекался у края левой доли печени. Выделялись ножки диафрагмы и абдоминальный сегмент пищевода. Выполнялась забрюшинная лимфодиссекция в области чревного ствола (рис. 2.40).

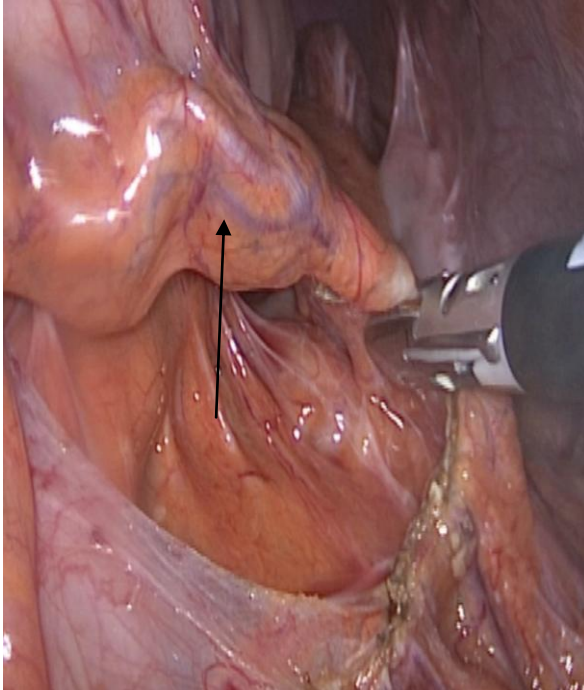


Рис. 2.39. Лапароскопическая мобилизация большой кривизны желудка. Правые желудочно-сальниковые сосуды (указаны стрелкой) (Интраоперационное фото)

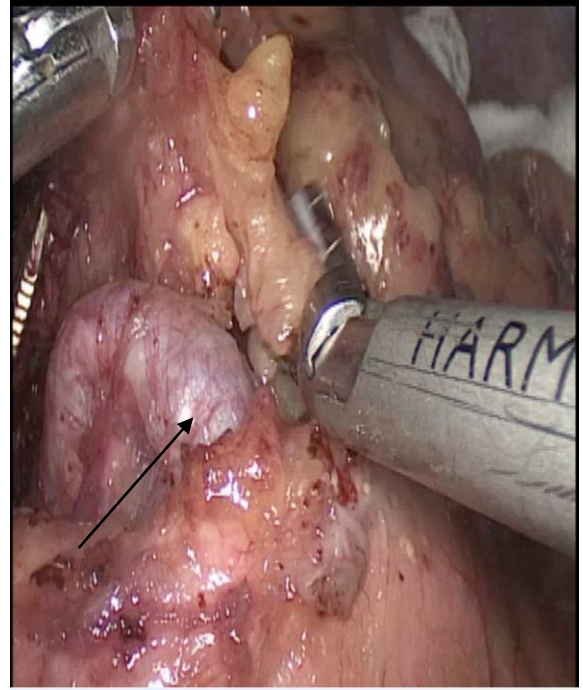


Рис. 2.40. Лапароскопическая лимфодиссекция в области артерий чревного ствола (указана стрелкой) (Интраоперационное фото)

Левая желудочная вена клипировалась титановыми клипсами (Ethicon). Левая желудочная артерия клипировалась титановыми клипсами (Ethicon) или Weck Hem-o-lock (Ethicon). Клипированные сосуды пересекались рабочим инструментом Harmonic Ace (рис. 2.41, 2.42).

Операция заканчивалась дренирование подпеченочного и левого поддиафрагмального пространств с ушиванием троакарных ран.

После лапароскопической мобилизации желудка выполнялась правосторонняя боковая торакотомия, субтотальная резекция пищевода с 2F лимфодиссекцией и пластикой широким желудочным стеблем с

формированием эзофагогастроанастомоза по методике РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (см. описанный выше торакальный этап операции Льюиса).

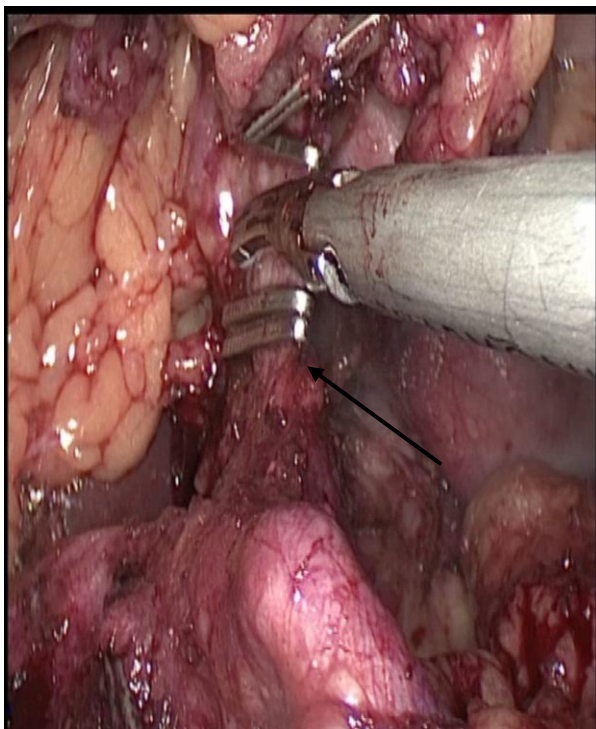


Рис. 2.41. Лапароскопическое пересечение клипированной левой желудочной артерии (указана стрелкой) (Интраоперационное фото)

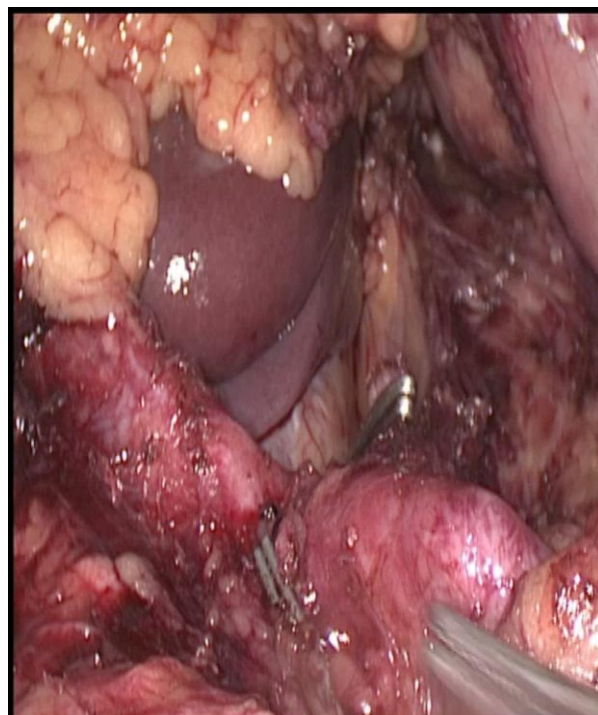


Рис. 2.42. Законченная лапароскопическая лимфодиссекция в области артерий чревного ствола (Интраоперационное фото)

Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМІЕ) выполнялась и при использовании торакоскопического доступа. Мобилизация желудка при такой операции выполнялась из лапаротомного доступа. Под эндобронхиальным наркозом в положении больного лежа на животе (prone position) выполнялся торакоцентез справа по задней подмышечной линии в VII межреберье.

Для коллабирования правого легкого и облегчения манипуляций проводилась инсуффляция углекислого газа под давлением 5-7 мм рт. ст. В правую плевральную полость вводились дополнительные троакары в V и IX межреберьях по средней подмышечной линии (рис. 2.43).



Рис. 2.43. Расстановка торакоскопических портов для мобилизации пищевода

Проводилась ревизия правой плевральной полости, вскрытие медиастинальной плевры над нисходящей частью аорты. Непарная вена пересекалась при помощи эндоскопического линейного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Echelon Flex 45 (рис. 2.44, 2.45).

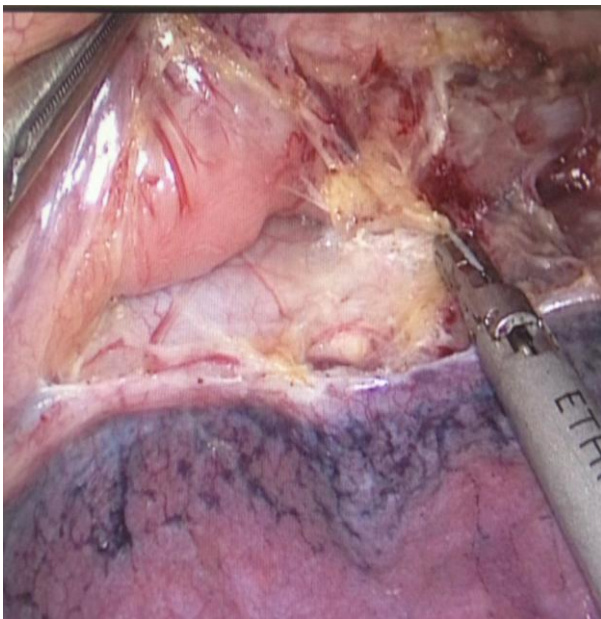


Рис. 2.44. Торакоскопическое вскрытие медиастинальной плевры (Интраоперационное фото)

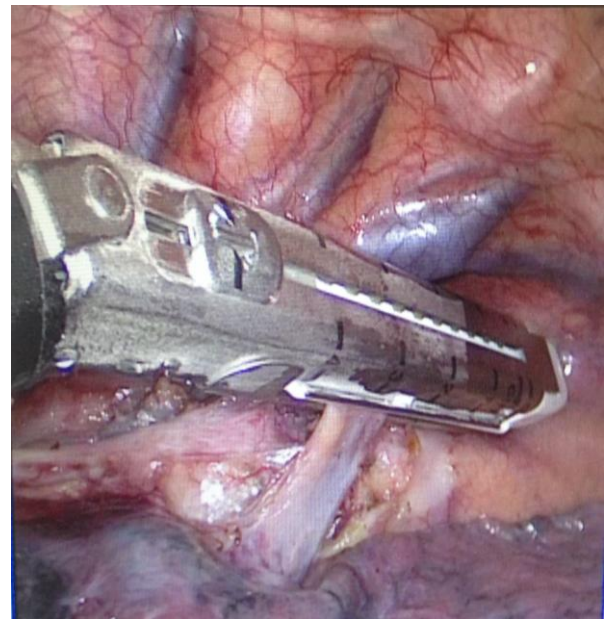


Рис. 2.45. Торакоскопическое пересечение непарной вены (Интраоперационное фото)

Пищевод при помощи Harmonic Ace мобилизовался с окружающей жировой клетчаткой и медиастиальной плеврой от диафрагмы до уровня правой подключичной артерии с лимфодиссекцией параэзофагеального, бифуркационного, трахеобронхиальных и паратрахеального лимфатических коллекторов (рис. 2.46). Грудной лимфатический проток клипировался и пересекался в реберно-диафрагмальном синусе (рис. 2.47).

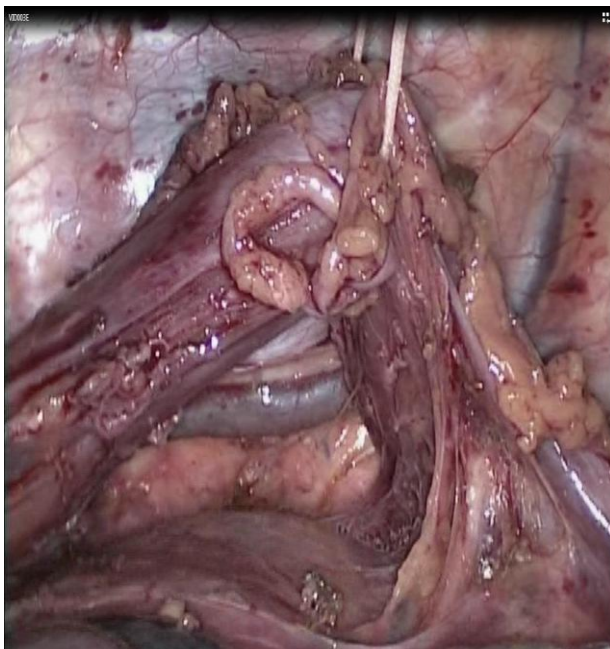


Рис. 2.46. Торакоскопическая мобилизация пищевода (Интраоперационное фото)

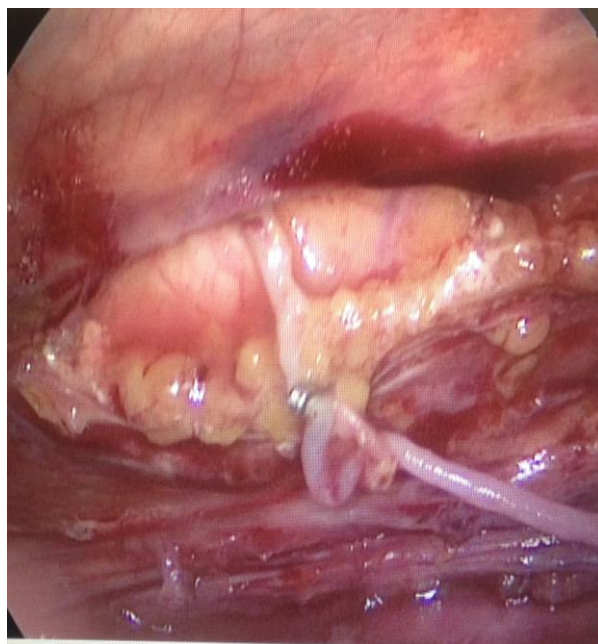


Рис. 2.47. Торакоскопическое клипирование грудного лимфатического протока (Интраоперационное фото)

Визуализировались бифуркация трахеи и правый главный бронх (рис. 2.48). При помощи эндоскопического линейного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Echelon Flex 45 пищевод пересекался в куполе правой плевральной полости (рис. 2.49).

Торакоскопический этап операции заканчивался дренированием правой плевральной полости в VII межреберье через прокол в месте стояния торакопорта, ушиванием троакарных ран.

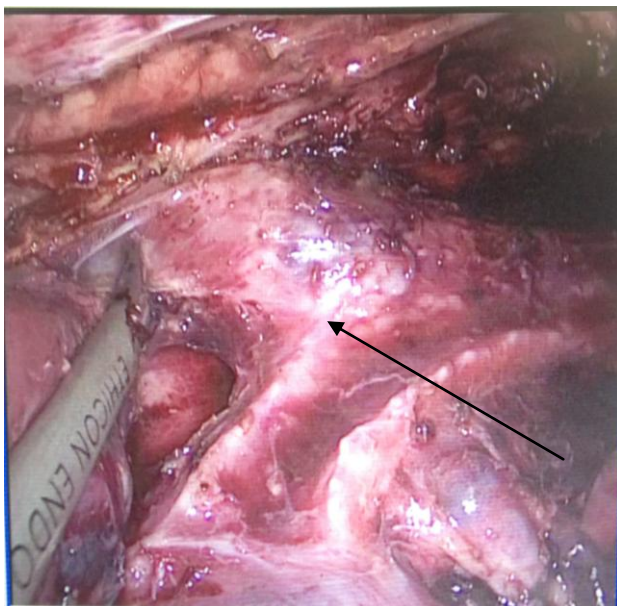


Рис. 2.48. Торакоскопическая лимфодиссекция в области бифуркации трахеи (указана стрелкой) (Интраоперационное фото)

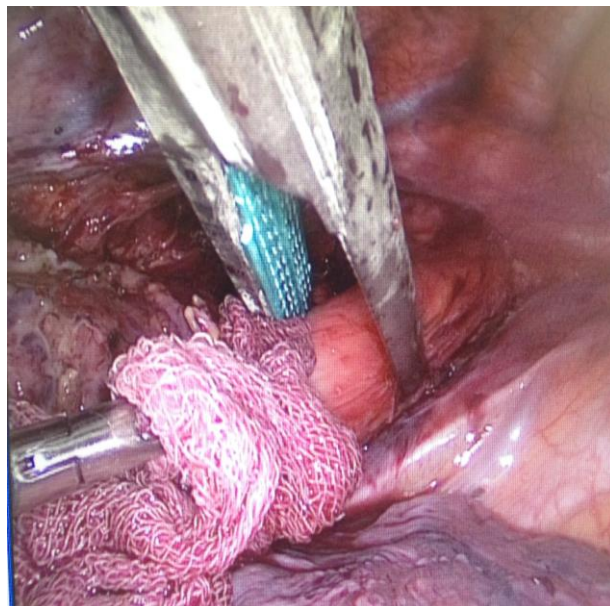


Рис. 2.49. Торакоскопическое пересечение пищевода в куполе правой плевральной полости (Интраоперационное фото)

Пациента переключали на спину, выполнялась верхнесрединная лапаротомия. После ревизии органов брюшной полости проводилась мобилизация желудка по большой кривизне с сохранением правой желудочно-сальниковой артерии и вены. После пересечения левой желудочной артерии и забрюшинной лимфодиссекции по ходу артерий чревного ствола в объеме D2, формировался узкий желудочный стебель (как при операции МакКена). Сагиттальная диафрагмотомия. После мобилизации абдоминального отдела, пищевод с опухолью из плевральной полости низводился в брюшную полость и удалялся. В переднем средостении ретростернально формировался туннель до яремной вырезки.

Линейным разрезом кожи вдоль внутреннего края левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы выполнялась цервикотомия. Выделялся шейный отдел пищевода, через сформированный ретростернальный туннель проводился на шею сформированный узкий желудочный стебель. При помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Proximat

CDH 21A (25A) и эндоскопического линейного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Echelon Flex 45 формировался эзофагогастроанастомоз (рис. 2.50, 2.51). Операция заканчивалась дренированием области анастомоза на шее, ушиванием ран.

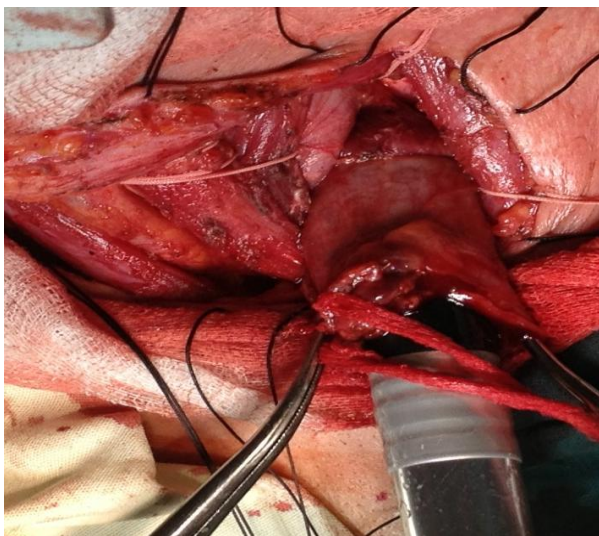


Рис. 2.50. Формирование эзофагогастроанастомоза при помощи циркулярного сшивающего аппарата (Интраоперационное фото)

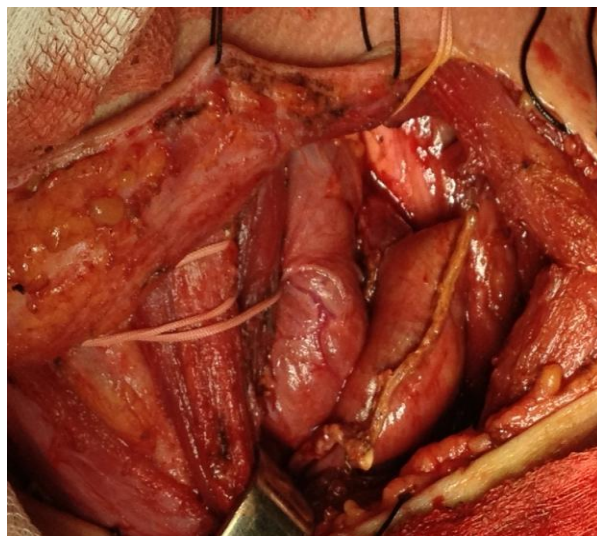


Рис. 2.51. Окончательный вид эзофагогастроанастомоза (Интраоперационное фото)

После освоения методики торакоскопического и лапароскопического этапов операции, минимальноинвазивная эзофагэктомия стала выполняться полностью эндовидеохирургически. Операция начиналась с торакоскопической мобилизации пищевода (см. НМІЕ с использованием торакоскопического доступа).

Больного перекладывали на спину. Выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка (см. НМІЕ с использованием лапароскопического доступа). Мобилизованный пищевод из правой плевральной полости низводился в брюшную полость. Устанавливался один дренаж в подпеченочное пространство. Выполнялась верхнесрединная лапаротомия длиной 5-7 см. Из брюшной полости извлекался мобилизованный желудок с пищеводом (рис. 2.52).

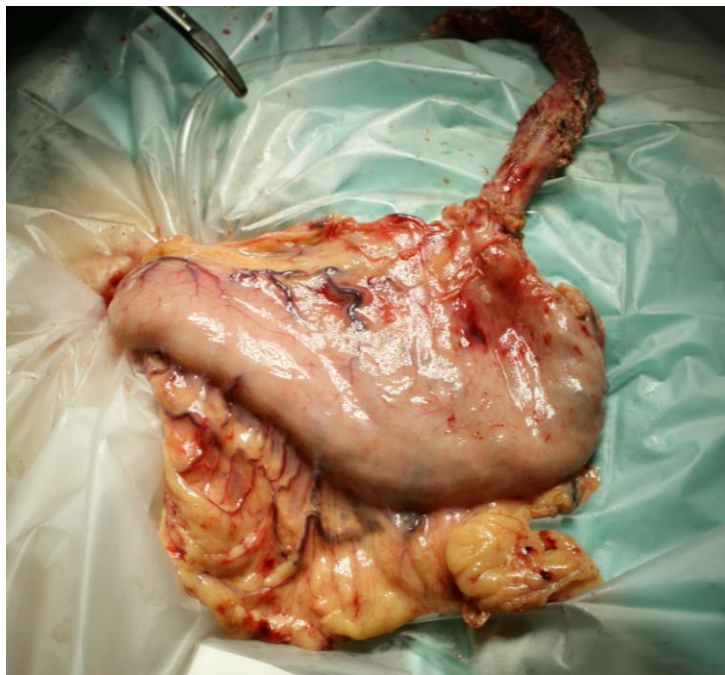


Рис. 2.52. Мобилизованный желудок и пищевод, извлеченные из брюшной полости (Интраоперационное фото)

При помощи линейного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery TLC 75 формировался узкий желудочный стебель. Разрезом кожи вдоль внутреннего края левой грудино-ключично-сосцевидной мышцы проводилась цервикотомия и выделялась культя шейного отдела пищевода. Ретростернально формировался туннель для последующего проведения желудочного стебля на шею. При помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Proximat CDH 21A (25A) выполнялся эзофагогастроанастомоз по типу конец в бок на шее.

Избыток желудочного трансплантата отсекался при помощи эндоскопического линейного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Echelon Flex 45. Зона анастомоза на шее дренировалась одним дренажом. Послойно зашивалась лапаротомная и цервикотомная раны.

2.5. Характеристика методов изучения результатов лечения

Стадирование РП проводилось по классификации TNM (7-й пересмотр, 2009). Использовалась клиническая (с) и патоморфологическая (р) стадия заболевания. При оценке эффекта от проведенной неoadъювантной терапией перед оперативным лечением выполнялось контрольное обследование (см. характеристика инструментальных методов исследования).

Классификация послеоперационных осложнений у больных РП, основанная на оценке тяжести осложнений в зависимости от требуемого метода лечения, осуществлялась по Dindo D.и соавт. (2004) (Приложение 2).

Пациенты после проведенного лечения осматривались каждые 3 мес. в первый год после лечения, далее каждые 6 месяцев в последующие 2-4 года после лечения, затем - ежегодно. Раз в полгода выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта и УЗИ органов брюшной полости. Анализы крови и другие инструментальные обследования назначались только по клиническим показаниям (появление жалоб или симптомов прогрессирования).

2.6. Характеристика методов статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета “SPSS Statistics 19.0”, программы Microsoft Excel 2007. Описательная статистика для качественных показателей рассчитывалась как количество и процент пациентов для каждого значения показателя. Описательная статистика для количественных показателей вычислялась как число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, минимум и максимум, средняя продолжительность жизни больных, медиана общей и безрецидивной выживаемости в исследуемой группе больных.

В каждом случае фиксировались даты начала лечения, диагностики осложнений, регистрация прогрессирования заболевания, а в случае неблагоприятного исхода – дату смерти.

Расчет показателей выживаемости произведен по методу Kaplan-Meier. Достоверность различия показателей рассчитана при помощи Log-Rank test. Статистическую оценку связи переменных осуществляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера, малочувствительных к форме распределения данных. В качестве границы между случайным и достоверным считалась пороговая величина уровня статистической значимости, соответствующая $p=0,05$. При значении p для хи-квадрат меньше 0,05 наблюдаемое значение считалось не случайным, а существующая зависимость между двумя факторами признавалась достоверной.

Для всех других значений критический уровень достоверности также принимали равным 0,05. В случаях, когда $0,1 > p > 0,05$, их рассматривали как тенденции к изменению соответствующих показателей.

ГЛАВА 3. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА

3.1. Лучевая терапия рака пищевода

3.1.1. Дистанционная лучевая терапия рака пищевода

С 1995 по 2011 год консервативная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена 69 пациентам раком пищевода (РП). Средний возраст составил $63,2 \pm 1,2$ года. Мужчин было - 51(74%), женщин – 18(26%). Во всех случаях опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком.

В зависимости от локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: шейный отдел пищевода - 4(5,8%); верхнегрудной - 7(10,1%); среднегрудной – 47(68,1%); нижнегрудной отдел пищевода – 11(16%) пациентов.

Распределение больных РП, по стадиям заболевания, получивших ДЛТ, представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших дистанционную лучевую терапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	21	30,4	IA, cT1N0M0	5	7,2
			IB, cT2N0M0	16	23,2
II стадия	11	15,9	IIA, cT3N0M0	10	14,5
			IIB, cT2N1M0	1	1,4
III стадия	31	45	IIIA, cT3N1M0	26	37,9
			IIIB, cT3N2M0	3	4,3
			IIIC, cT4aN1M0	2	2,8
IV стадия	6	8,7	IV, c T2 N1 M1	2	2,8
			IV, cT4aN1M0	4	5,9

По данным ретроспективного анализа историй болезни, оперативное лечение в данной группе больных не проводилось. Соматические противопоказания к оперативному лечению были у 13(18,8%) пациентов, местное распространение опухоли больше 10 см диагностировано у 8(11,6%)

больных. Причинами отказа от оперативного лечения были также нежелание больных и предпочтения клиники, существовавшие в то время, в тактике лечения РП.

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $5,9 \pm 0,3$ см, медиана протяженности – 5 см. При эзофагоскопии (ЭС) средняя протяженность опухоли - $4,4 \pm 0,3$ см, медиана протяженности – 4 см. Различия в протяженности опухоли по данным рентгеноскопии и эндоскопии были незначимы ($p > 0,05$). При рентгеноскопии пищевода, количество больных с протяженностью опухоли ≤ 5 см было 34(49,3%) пациента, опухоль > 5 см – 35(50,7%) пациентов. В 6(8,7%) случаях были диагностированы отдаленные метастазы.

В связи с невозможностью энтерального питания, перед началом ДЛТ у 9 пациентов выполнена гастростомия. С 2000 года для купирования симптомов дисфагии перед началом ДЛТ применен метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР с интервалом в 4 дня.

ДЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ - 15 М1(Ех 15 Мэв). После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) у больных в среднем составила $52 \pm 1,2$ Гр, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр.

Осложнения, связанные с проведением ДЛТ возникли в 34,7% (24 пациента) случаев. Доминирующим из осложнений (71,3%) был лучевой рубцовый эзофагит (17 пациентов). Внутрибольничная пневмония развилась в 2 случаях, гематологические нарушения – у одного пациента. Тяжелые осложнения возникли у 4(5,8%) из 69 пациентов (кровотечение из опухоли -1; формирование пищеводно-трахеального свища - 2; медиастинит -1).

Структура осложнений ДЛТ представлена в таблице 3.2.

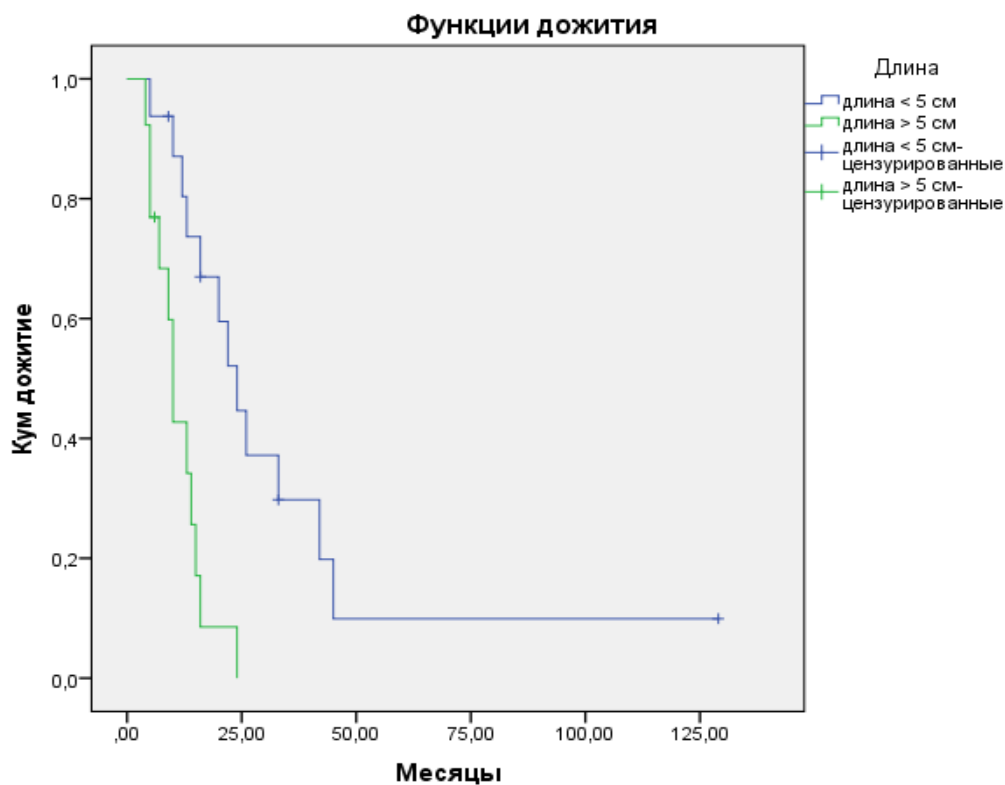
Структура осложнений дистанционной лучевой терапии у больных раком пищевода

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Лучевой рубцовый эзофагит	17	71,3
Пищеводно-трахеальный свищ	2	8,2
Внутрибольничная пневмония	2	8,2
Гематологические нарушения	1	4,1
Кровотечение из опухоли	1	4,1
Медиастинит	1	4,1
Всего	24	100

Развившиеся осложнения у 6 пациентов изменили режим проведения ДЛТ, а в 2 случаях ДЛТ была прекращена. Продолжительность госпитализации составила $57,5 \pm 3,4$ суток.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 29(42%) пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости, рассчитанная по методу Каплан-Майер составила $7 \pm 0,1$ (95CI:5,5-8,4) мес. Медиана общей выживаемости - $15 \pm 1,9$ (95CI:11,2-18,7) мес. Одногодичная выживаемость составила 44,8% (13 пациентов), 3-х летняя – 6,9% (2 пациента), 5-летняя выживаемость - 3,4% (один пациент).

При статистическом анализе зависимости медианы общей выживаемости от протяженности опухоли (больше или меньше 5 см) были получены следующие данные. Так, при протяженности опухоли > 5 см, медиана общей выживаемости составила $10 \pm 0,8$ (95CI:8,3-11,6) месяцев, а при протяженности опухоли ≤ 5 см, медиана выживаемости была $24 \pm 3,5$ (95CI:17-30,9) месяца (рис. 3.1). Данные показатели имели статистически значимые различия ($p=0,001$).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	11,612	1	0,001

Рис. 3.1. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, в зависимости от протяженности опухоли, после дистанционной лучевой терапии

Статистический анализ полученных результатов продемонстрировал, что протяженность опухоли свыше 5 см ухудшает показатели медианы общей выживаемости более чем в 2 раза (10 мес. vs 24 мес., $p=0,001$).

3.1.2. Брахитерапия рака пищевода

С 2000 по 2013 год внутрипросветная брахитерапия РП была выполнена 35 пациентам. В большинстве случаев лечение проводилось с паллиативной целью. Средний возраст больных составил $67,9 \pm 1,6$ лет. Мужчин было -

26(74%), женщин – 9(26%). Плоскоклеточный РП был отмечен в 30(88,5%) случаях, аденокарцинома пищевода - 5(11,5%) пациентов.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 2(5,7%); среднегрудной – 22(62,8%); нижнегрудной отдел пищевода – 11(31,5%) человек.

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших брахитерапию, представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших брахитерапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	11	31,4	IA, cT1N0M0	5	14,3
			IB, cT2N0M0	6	17,1
II стадия	4	11,4	IIA, cT3N0M0	2	5,7
			IIB, cT2N1M0	2	5,7
III стадия	15	42,9	IIIA, cT3N1M0	7	20
			IIIC, cT4aN1M0	8	22,9
IV стадия	5	14,3	IV, cT1N1M1	1	2,9
			IV, c T2 N1 M1	1	2,9
			IV, c T3 N1 M1	3	8,5

По данным ретроспективного анализа историй болезни, противопоказаниями к оперативному лечению были: выраженная сопутствующая патология у 14(40%) больных, местнораспространенный характер заболевания с протяженностью опухоли свыше 10 см - 7(20%) больных. В 5(14,3%) случаях, по данным обследования, имелись отдаленные метастазы.

По данным рентгеноскопии средняя протяженность опухоли пищевода составила $8,4 \pm 0,6$ см, медиана протяженности – 8,5 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли пищевода – $6 \pm 0,6$ см, медиана

протяженности – 6 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см по данным рентгеноскопии пищевода - 12(34,3%) пациентов, протяженность опухоли свыше 5 см была у 23(65,3%) пациентов.

С целью купирования симптомов дисфагии, а также для возможности проведения внутрисветной брахитерапии был применен метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР.

Брахитерапия проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDP в режиме СОД 21Гр\3 фракции (раз в неделю, РОД 7Гр).

Осложнения, связанные с проведением брахитерапии пищевода возникли у 14(40%) пациентов (табл. 3.4).

Таблица 3.4.

Структура осложнений брахитерапии у больных раком пищевода

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Лучевой рубцовый эзофагит	10	71,5
Нарушение ритма сердца	2	14,3
Гематологические нарушения	1	7,1
Пищеводно-медиастинальный свищ	1	7,1
Всего	14	100

Доминирующим осложнением (71,5%) был лучевой рубцовый эзофагит (10 пациентов). Тяжелое осложнение в виде пищеводно-медиастинального свища, изменившее тактику лечения, развилось только у 1(2,8%) из 35 пациентов.

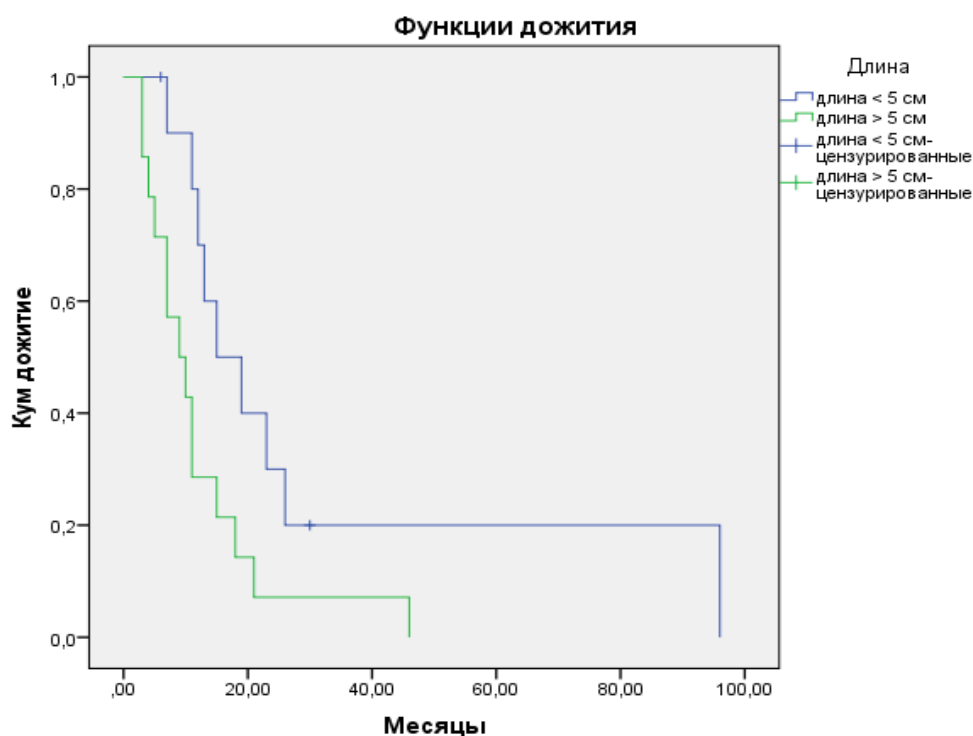
Продолжительность госпитализации при консервативном лечении РП с использованием брахитерапии составила $34,3 \pm 2,9$ сут.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 24(80%) из 30 пациентов. Больные с отдаленными метастазами (5 человек) не были включены в анализ выживаемости, поскольку брахитерапия у них носила

явный симптоматический характер, направленный только на купирование дисфагии.

Медиана общей выживаемости в данной группе больных, рассчитанная по методу Каплан-Майер, составила $12 \pm 1,4$ (95CI:9,1-14,8) мес. Медиана безрецидивной выживаемости была $4 \pm 1,4$ (95CI:1-6,9) мес. Одногодичная выживаемость - 33,3% (10 пациентов), 3-х и 5-летняя выживаемость составила 3,3% (один пациент).

При статистическом анализе зависимости медианы общей выживаемости от протяженности опухоли (больше или меньше 5 см) были получены следующие данные (рис. 3.2).



Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,726	1	0,03

Рис. 3.2. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, в зависимости от протяженности опухоли, после брахитерапии

Так, при протяженности опухоли пищевода свыше 5 см, медиана общей выживаемости после проведенной брахитерапии составила $9 \pm 2,8$ (95CI:3,5-14,5) мес., в то время как при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана выживаемости была $15 \pm 4,7$ (95CI:5,7-24,2) мес.

Данные показатели имели статистически значимые различия ($p=0,03$)

3.1.3. Сочетанная лучевая терапия рака пищевода

С 1997 по 2012 год сочетанную лучевую терапию (СЛТ) по поводу РП получили 54 пациента. Средний возраст больных составил $65,5 \pm 1,1$ лет. Мужчин было - 44(81,5%), женщин – 10(18,5%).

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 2(3,8%); среднегрудной – 28(51,8%); нижнегрудной отдел пищевода – 24(44,4%). У всех больных был верифицирован плоскоклеточный РП.

По данным ретроспективного анализа историй болезни противопоказания к оперативному лечению были: выраженная сопутствующая патологии у 6(11%) больных, местнораспространенный характер заболевания с протяженностью опухоли больше 10 см в 13(24%) случаях, отдаленные метастазы имелись у 5(9,2%) больных. В 4(7,4%) случаях протяженность опухоли была меньше 2 см и СЛТ была выбрана как окончательный метод лечения.

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $7,5 \pm 0,4$ см медиана протяженности – 7 см, при эзофагоскопии – $5,8 \pm 0,3$ см, медиана протяженности – 6 см. Различия по протяженности по данным рентгеноскопии и эзофагоскопии были достоверны ($p > 0,05$). Количество больных РП с протяженностью опухоли свыше 5 см, по данным рентгеноскопии было 35(64,8%). Пациентов с протяженностью опухоли меньше 5 см - 19(35,2%).

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших СЛТ, представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших сочетанную лучевую терапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	16	29,7	IA, cT1N0M0	6	11,1
			IB, cT2N0M0	10	18,6
II стадия	8	14,8	IIA, cT3N0M0	3	5,6
			IIB, cT2N1M0	5	9,2
III стадия	25	46,3	IIIA, cT3N1M0	16	29,7
			IIIC, cT4aN1M0	9	16,6
IV стадия	5	9,2	IV, cT1N1M1	1	1,8
			IV, c T2 N1 M1	1	1,8
			IV, c T4 N1 M1	3	5,6

С целью купирования симптомов дисфагии и возможности проведения пищевода аппликатора для проведения внутрисветной брахитерапии был применен метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ - 15 М1(Ех 15 Мэв). После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) у больных в среднем составила $40 \pm 1,2$ Гр, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр.

Брахитерапия проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDP в режиме СОД 21Гр\3 фракции (раз в неделю, РОД 7Гр) – 33(61,1%) чел. или СОД 20Гр\2 фракции (раз в неделю, РОД 10Гр) – 21(38,9%) чел.

Брахитерапия выполнялась в трех режимах (за неделю до начала ДЛТ, конкурентно или через неделю после окончания ДЛТ).

Осложнения, связанные с проведением СЛТ возникли у 32(59,2%) из 54 больных. В 8(14,8%) случаях развившиеся осложнения были причиной прекращения СЛТ (табл. 3.6)

Таблица 3.6.

Частота осложнений после сочетанной лучевой терапии

СОД	ДЛТ(40Гр)					
	БТ(20Гр\ 2 фракции)			БТ(21Гр\3фракции)		
Режим	перед ДЛТ	после ДЛТ	совместно	перед ДЛТ	после ДЛТ	совместно
Количество больных, %	7 (12,9%)	12 (22,2%)	2 (3,8%)	21 (38,8%)	10 (18,5%)	2 (3,8%)
Осложнения, %	4 (57,1%)	3 (25%)	2 (100%)	19 (90,4%)	3 (30%)	1 (50%)
Прекращение лечения, %	1 (14,2%)	-	-	5 (23,8%)	2 (20%)	-

Доминирующим осложнением после СЛТ был лучевой стеноз пищевода – 18(56,2%). Данное осложнение наиболее часто возникало при использовании брахитерапии перед ДЛТ. Остальными осложнениями были: язвенный эзофагит – 9(28,1%), нарушения ритма сердца – 3(9,3%), гематологические нарушения – 1(3,1%), пищеводно-бронхиальный свищ – 1(3,1%) случай. Развившиеся осложнения заставили в дальнейшем изменить режимы облучения и БТ проводить только после ДЛТ. Летальных исходов не было.

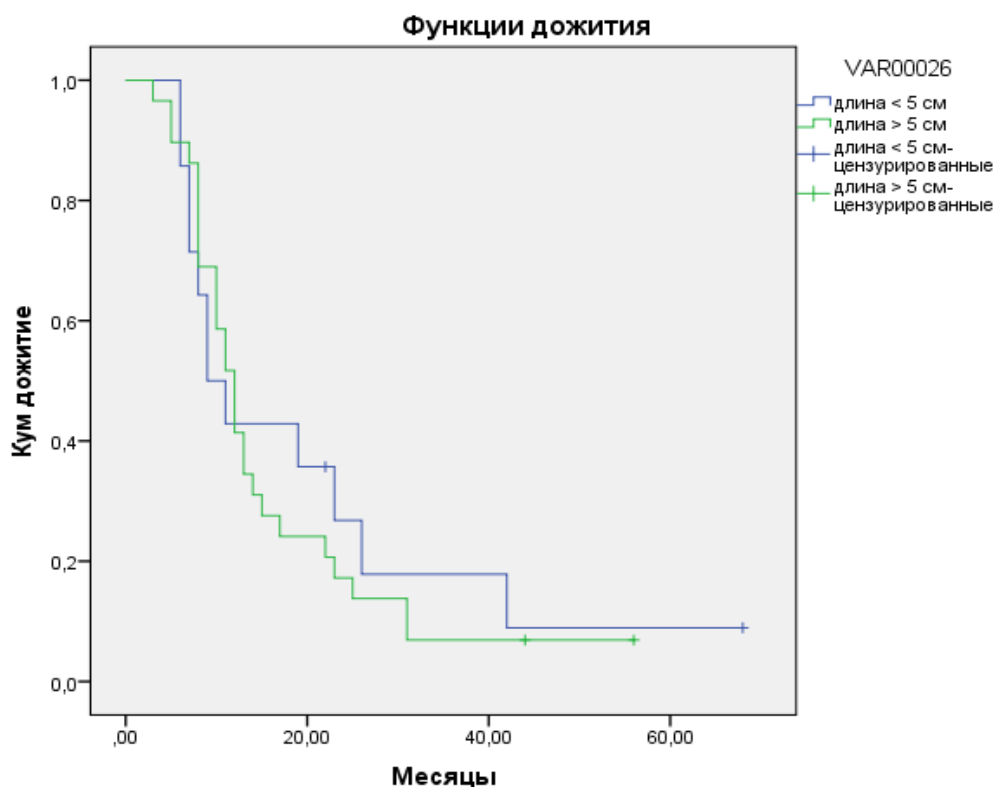
Продолжительность госпитализации при консервативном лечении РП и использованием СЛТ составила $65,2 \pm 2,8$ сут.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 45(86,5%) из 52 пациентов. Больные с отдаленными метастазами (2 больных) не были включены в анализ выживаемости, потому что СЛТ у них носила паллиативный характер.

Медиана общей выживаемости после СЛТ больных РП составила 11 ± 1 (95CI:8,8-13,81) мес. Медиана безрецидивной выживаемости составила $5 \pm 0,4$ (95CI:4,1-5,8) мес. Одногодичная выживаемость была 33,3% (15

пациентов), 3-х и 5-летняя выживаемость - 6,6% (3 пациента) и 2,2% (один пациент), соответственно.

При статистическом анализе зависимости медианы общей выживаемости от протяженности опухоли (больше или меньше 5 см) были получены следующие данные. Так, при протяженности опухоли пищевода свыше 5 см, медиана общей выживаемости после проведенной СЛТ составила 12 ± 1 (95CI:9,9-14) мес., а при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана общей выживаемости была $9 \pm 1,8$ (95CI:5,3-12,6) мес. (рис. 3.3).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,126	1	0,722

Рис. 3.3. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, в зависимости от протяженности опухоли, после сочетанной лучевой терапии

Статистический анализ полученных результатов продемонстрировал, что протяженность опухоли при проведении СЛТ не влияла на отдаленные результаты ($p=0,722$).

3.2. Химиолучевая терапия рака пищевода

3.2.1. Химиолучевая терапия рака пищевода с дистанционной лучевой терапией

С 2009 по 2013 год консервативная химиолучевая терапия РП с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ+ХТ) была проведена 27 пациентам. Средний возраст больных был $59,8 \pm 2,3$ года. Мужчин было - 21(77,8%), женщин – 6(22,2%). У 26 больных опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в одном случае - аденокарцинома пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: шейный отдел пищевода - 8(29,6%); верхнегрудной - 6(22,2%); среднегрудной – 9(33,3%); нижнегрудной отдел пищевода – 4(14,9%) пациента. В 3(11,1%) случаях перед началом лечения были диагностированы отдаленные метастазы.

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших химиолучевую терапию с ДЛТ, представлено в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших химиолучевую терапию с ДЛТ (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	1	3,7	IB, cT2N0M0	1	3,7
II стадия	2	7,4	IIA, cT3N0M0	2	7,4
III стадия	21	77,8	IIIA, cT3N1M0	16	59,3
			IIIC, cT4aN1M0	5	18,5
IV стадия	3	11,1	IV, cT3N1M1	3	11,1

По данным ретроспективного анализа историй болезни, у 6(22,2%) пациентов имелись соматические противопоказания к оперативному лечению. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $7,9 \pm 0,5$ см, медиана протяженности – 8,2 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли – $7,3 \pm 0,4$ см, медиана протяженности – 7 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были недостоверны ($p > 0,05$). По данным рентгеноскопии больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см было 4(14,8%), свыше 5 см – 23(85,2%) пациента.

До начала проведения ДЛТ+ХТ в 4 случаях была выполнена гастростомия. Остальным больным для купирования симптомов дисфагии перед началом лечения применен метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза. В среднем выполнялось 4 сеансов АПР.

ДЛТ до 2013 года проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ - 15 М1(Ех 15 МэВ), а с 2013 года - на линейном ускорителе SL75 5 Ех 6 мэВ., PHILIPS. После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) у больных в среднем составила $39,1 \pm 2,8$ Гр, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр.

Химиотерапия начиналось одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением ДЛТ+ХТ возникли у 16(59,2%) больных. Доминирующим из осложнений (37,6%) был постлучевой рубцовый эзофагит (6 пациентов). Структура осложнений ДЛТ+ХТ представлена в таблице 3.8.

Развившиеся осложнения у 5(18,5%) пациентов изменили режим проведения консервативной химиолучевой терапии, а в 2(7,4%) случаях закончились летальным исходом.

Продолжительность госпитализации больных РП, получивших химиолучевую терапию с ДЛТ, составила $43,7 \pm 5$ суток.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 22(81,4%) пациентов. Медиана общей выживаемости была $6 \pm 1,3$ (95CI:3,4-8,5) мес.

Таблица 3.8.

Структура осложнений комбинированной химиолучевой терапии рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Рубцовый эзофагит	6	37,6
Гематологические нарушения	5	31,3
Пищеводно-бронхиальный свищ	2	12,5
Лучевой дерматит	1	6,2
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1*	6,2
Тромбоз эмболия легочной артерии	1*	6,2
Всего	16	100

Примечание: * - причина летального исхода.

Одногодичная выживаемость составила 13,6% (3 пациента), 3-х летняя – 9% (2 пациента), а 5-летняя выживаемость - 4,5% (один пациент).

Учитывая небольшое количество больных (4) с протяженностью опухоли меньше 5см, статистический анализ зависимости выживаемости от протяженности опухоли в группе консервативной ДЛТ+ХТ не проводился.

3.2.2. Химиолучевая терапия рака пищевода с брахитерапией

С 2008 по 2015 год консервативная химиолучевая терапия РП с использованием внутрисветной брахитерапии (БТ+ХТ) была проведена 16 пациентам РП. Средний возраст составил $62,3 \pm 1,7$ года. Мужчин было - 12(75%), женщин – 4(25%). В 14(87,5%) случаях опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 2(12,5%) – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: среднегрудной отдел пищевода – 10(62,5%); нижнегрудной отдел пищевода – 6(37,5%) пациентов.

По данным ретроспективного анализа историй болезни, противопоказаниями к хирургическому лечению были: выраженная сопутствующая патология -9(56,2%) больных, отдаленные метастазы - 2(12,4%) случая.

Распределение больных РП, по стадиям заболевания, получивших химиолучевую терапию с брахитерапией, представлено в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших химиолучевую терапию с брахитерапией (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	2	12,4	IB, cT2N0M0	2	12,4
II стадия	2	12,4	IIA, cT3N0M0	1	6,2
			IIB, cT2N1M0	1	6,2
III стадия	10	62,8	IIIA, cT3N1M0	8	50,2
			IIIC, cT4aN1M0	2	12,4
IV стадия	2	12,4	IV, cT2N1M1	1	6,2
			IV, cT4N1M1	1	6,2

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $5,9 \pm 0,4$ см, медиана протяженности -5,7 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли – $4,6 \pm 0,4$ см, медиана протяженности – 5 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были достоверны ($p < 0,05$).

Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см, после рентгеноскопии, составило 7(43,7%) пациентов, опухоль пищевода свыше 5 см – 9(56,3%) пациентов.

С целью купирования симптомов дисфагии и возможностью выполнения внутрипросветной брахитерапии был применен метод аргоноплазменной

реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР.

БТ проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDP в режиме СОД 21Гр\3 фракции (раз в неделю, РОД 7Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с внутрисполостным облучением. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением БТ+ХТ возникли в 7(43,7%) случаях. Доминирующим осложнением (57,1%) был лучевой рубцовый эзофагит (табл. 3.10).

Таблица 3.10.

Структура осложнений комбинированной химиолучевой терапии рака пищевода с использованием брахитерапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Лучевой рубцовый эзофагит	4	57,1
Нарушение ритма сердца	1	14,3
Гематологические нарушения	1	14,3
Внутрибольничная пневмония	1	14,3
Всего	7	100

В 2(12,5%) случаях развившиеся осложнения лечения (тяжелая внутрибольничная пневмония и нарушения ритма сердца) были причиной отказа от продолжения лечения. Летальных исходов, связанных с проводимым лечением, не было. Продолжительность госпитализации больных РП, получивших ХЛТ с брахитерапией составила $37,9 \pm 2,9$ суток.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 13(81,2%) из 16 пациентов. Больные с отдаленными метастазами (2 пациента) не были включены в анализ выживаемости, потому что БТ+ХТ у них носила симптоматический характер, направленный на купирование дисфагии. Медиана общей выживаемости составила $8 \pm 1,6$ (95CI:4,8-11,1) мес.

Одногодичная выживаемость в группе больных, получивших ХЛТ с брахитерапией, была 31,2% (5 пациентов). Отдаленная 3-х и 5-летняя выживаемость не рассчитывалась по причине малого срока наблюдения.

3.2.3. Химиолучевая терапия рака пищевода с сочетанной лучевой терапией

С 2007 по 2014 год консервативную химиолучевую терапию РП с использованием сочетанной лучевой терапии (СЛТ+ХТ) получили 25 пациентов. Средний возраст больных был $62,1 \pm 2,3$ года. Мужчин было - 21(84%), женщин – 4(16%).

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 7(28%); среднегрудной – 12(48%); нижнегрудной отдел пищевода – 6(24%) пациентов. У всех больных был верифицирован плоскоклеточный рак пищевода. В 2(8%) случаях у больных перед началом лечения были диагностированы отдаленные метастазы.

Распределение больных РП, по стадиям заболевания, получивших ХЛТ с СЛТ, представлено в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших химиолучевую терапию с сочетанной лучевой терапией (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	7	28	IA, cT1N0M0	2	8
			IB, cT2N0M0	5	20
II стадия	6	24	IIA, cT3N0M0	2	8
			IIB, cT2N1M0	4	16
III стадия	10	40	IIIA, cT3N1M0	7	28
			IIIC, cT4aN1M0	3	12
IV стадия	2	8	IV, cT3N1M1	2	8

По данным ретроспективного анализа историй болезни, противопоказаниями к оперативному лечению были: выраженная сопутствующая патология - 9(36%) больных, местнораспространенный характер заболевания с протяженностью опухоли больше 10 см - 3(12%) больных. В 2(8%) случаях протяженность опухоли была меньше 2 см и СЛТ+ХТ была выбрана как окончательный метод лечения.

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $6,1 \pm 0,5$ см, медиана протяженности 6 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли – $4,8 \pm 0,4$ см, медиана протяженности – 4 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были достоверны ($p < 0,05$).

Количество больных РП, после рентгеноскопии, с протяженностью опухоли свыше 5 см было 15(60%). Пациентов с протяженностью опухоли меньше 5 см - 10(40%) пациента.

С целью купирования симптомов дисфагии и возможности проведения пищеводного аппликатора для проведения внутрисветной брахитерапии был применен метод аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 4 сеанса АПР.

Брахитерапия проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDP в режиме СОД-21Гр\3 фракции (раз в неделю, РОД-7Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с лучевой терапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

ДЛТ начиналась через 7-10 дней после окончания внутрисветного облучения. До 2013 года ДЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ - 15 М1(Ех 15 МэВ), а с 2013г – на линейном ускорителе SL75 5 Ех 6 мэВ., PHILIPS. После предварительного планирования выполнялось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного

метастазирования. Суммарная очаговая доза (СОД) у больных в среднем составила $37,7 \pm 1,9$ Гр, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр.

Осложнения, связанные с комбинированной ХЛТ с использованием СЛТ возникли у 14(56%) из 25 больных (табл. 3.12).

Таблица 3.12.

Структура осложнений комбинированной химиолучевой терапии рака пищевода с использованием сочетанной лучевой терапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Лучевой рубцовый эзофагит	9	64,5
Гематологические нарушения	2	14,2
Нарушения ритма сердца	1	7,1
Желудочно-кишечное кровотечение	1	7,1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность*	1	7,1
Всего	14	100

Примечание: * - причина летального исхода

В 5(20%) случаях развившиеся осложнения были причиной незавершенности комбинированного лечения. В одном случае (4%) СЛТ+ХТ закончилась летальным исходом. Доминирующим осложнением был лучевой рубцовый эзофагит (9 пациентов). Продолжительность госпитализации больных РП, получивших комбинированную ХЛТ с использованием СЛТ, составила $56,7 \pm 3,1$ сут.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 23(92%) пациентов. Медиана общей выживаемости составила 14 ± 3 (95СІ:8-19,9) мес. Одногодичная выживаемость была 52,1% (12 пациентов), 3-х летняя – 8,7% (2 пациента), 5-летняя выживаемость не была достигнута.

3.3. Симптоматическое эндоскопическое лечение рака пищевода

3.3.1. Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода

С 2001 по 2008 год только эндоскопическая аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода была выполнена 61 пациенту РП. Средний возраст составил $64,5 \pm 1,3$ года. Мужчин было - 49(80,4%), женщин – 12(19,6%). Плоскоклеточный РП был диагностирован у 57(93,5%) больных, аденокарцинома пищевода – 4(6,5%) больных.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 4(6,5%); среднегрудной – 34(55,7%); нижнегрудной отдел пищевода – 23(37,8%) пациента.

В исследование не вошли больные, которые ранее получали лучевое (химиолучевое лечение), а также те, кто после АПР получал другой вид лечения.

По данным ретроспективного анализа историй болезни, соматические противопоказания к хирургическому лечению имело 27(44,2%) больных, местное распространение опухоли с протяженностью опухоли свыше 10 см было у 16(31,1%) пациентов. У 17(27,8%) больных на момент начала лечения были диагностированы отдаленные метастазы.

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших только АПР опухолевого стеноза, представлено в таблице 3.13.

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $9 \pm 0,4$ см, медиана протяженности – 8,5 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли – $7,8 \pm 0,4$ см, медиана протяженности – 8 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были достоверны ($p < 0,05$). У всех больных была опухоль, протяженностью свыше 5 см. В среднем для эндоскопической АПР опухолевого стеноза пищевода требовалось выполнить 5 сеансов.

Таблица 3.13.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших только аргоноплазменную реканализацию опухолевого стеноза (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
II стадия	5	8,2	IIВ, сT2N1M0	5	8,2
III стадия	39	64	IIIА, сT3N1M0	14	23
			IIIА, сT2N2M0	3	4,9
			IIIВ, сT3N2M0	3	4,9
			IIIС, сT4N1M0	14	23
			IIIС, сT4N2M0	5	8,2
IV стадия	17	27,8	IV, с T3 N1 M1	11	18,2
			IV, с T4 N1 M1	6	9,6

Осложнения, связанные с процедурой АПР, возникли у 4(6,5%) пациентов. В 2 случаях возникло кровотечение из опухоли, которое было остановлено консервативно, в остальных 2 случаях сформировался пищеводно-медиастинальный свищ. АПР опухолевого стеноза была неэффективна в 3(4,9%) случаях. Пациентам была сформирована гастростома.

Летальных исходов, связанных с проведением АПР, не было. Продолжительность госпитализации больных РП, кому выполнялась АПР опухолевого стеноза, составила $24,2 \pm 1,7$ суток.

В дальнейшем, для поддержания проходимости пищевода в зоне опухолевого стеноза, в амбулаторных условиях, один раз в 3-4 недели выполнялся сеанс АПР. Всего выполнялось 4-5 сеансов АПР, обеспечивающих проходимость пищевода.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 39(88,6%) из 44 пациентов, у кого на момент начала лечения не были диагностированы отдаленные метастазы. Медиана общей выживаемости составила $5 \pm 0,5$ (95CI:3,8-6,1) мес. Одногодичная выживаемость была 6,8% (3 пациента).

3.3.2. Эндоскопическое стентирование пищевода

С 2001 по 2015 год эндоскопическое стентирование по поводу РП было выполнено 51 пациенту. Средний возраст больных составил $65,7 \pm 1,8$ лет. Мужчин было - 39(76,5%), женщин – 12(23,5%). Плоскоклеточный РП был диагностирован у 46(90,2%), аденокарцинома пищевода – 5(9,2%) больных.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной - 4(7,8%); среднегрудной – 30(58,9%); нижнегрудной отдел пищевода – 17(33,3%).

В исследование не вошли больные, которые ранее получали лучевое (химиолучевое лечение) или имели пищеводный свищ. По данным ретроспективного анализа историй болезни, соматические противопоказания к оперативному лечению были у 26(51%) больных, местное распространение опухоли с протяженностью свыше 10 см - 14(27,4%) пациентов. У 11(21,5%) больных на момент начала лечения имелись отдаленные метастазы.

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших только эндоскопическое стентирование, представлено в таблице 3.14.

Таблица 3.14.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших только эндоскопическое стентирование (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
II стадия	2	3,9	IIВ, сT2N1M0	2	3,9
III стадия	38	74,6	IIIА, сT3N1M0	21	41,4
			IIIВ, сT3N2M0	8	15,6
			IIIС, сT4N1M0	9	17,6
IV стадия	11	21,5	IV, с T2 N1 M1	2	3,9
			IV, с T3 N1 M1	6	11,8
			IV, с T4 N1 M1	3	5,8

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $9 \pm 0,3$ см, медиана протяженности 9 см. При эзофагоскопии средняя протяженность опухоли – $8,3 \pm 0,3$ см, медиана протяженности – 8 см. Различия

между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были недостоверны ($p>0,05$). У всех больных была опухоль протяженностью свыше 5 см.

Перед стентированием выполнялась АПР опухолевого стеноза. Для эндоскопической постановки стента необходимо было выполнить, в среднем, 5 сеансов АПР.

Под местной анестезией, под контролем эндоскопа по направляющей струне в просвет пищевода, устанавливался гибкий саморасправляющийся нитиноловый стент. Использовались покрытые стенты фирм: M.I.Tech, Endo-Flex, Эндомед. В зависимости от протяженности опухоли, устанавливались стенты соответствующего диаметра и длины. В 2(3,9%) случаях, по причине особенностей опухолевого роста, попытка стентирования пищевода оказалась безуспешной.

Осложнения, связанные непосредственно с процедурой стентирования возникли у 5(9,8%) пациентов. В 4-х случаях произошла миграция стента, которая была устранена эндоскопически, в одном случае возникло кровотечение из опухоли, которое было остановлено консервативно. Летальных исходов не было. Продолжительность госпитализации больных РП, кому проводилось эндоскопическое стентирование, составила $21,2 \pm 1,5$ сут.

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 32(78%) из 41 пациента. Все больные на момент начала лечения не имели диагностированных отдаленных метастазов. Медиана общей выживаемости составила $4 \pm 0,6$ (95CI:2,8-5,1) мес. Одногодичная выживаемость была 2,4% (один пациент).

3.4. Сравнительный анализ результатов консервативного лечения рака пищевода

3.4.1. Сравнительный анализ результатов консервативного лечения рака пищевода с использованием лучевой терапии

С 1995 по 2013 год только ЛТ по поводу РП получило 158 пациентов. Средний возраст больных составил 65 лет. В абсолютном большинстве случаев гистологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

В зависимости от проведенной ЛТ больные были разделены на три группы: дистанционной лучевой терапии («ДЛТ»), брахитерапии («БТ») и сочетанной лучевой терапии («СЛТ»).

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших консервативную ЛТ представлено в таблице 3.15. По стадиям заболевания сравниваемые группы также были сопоставимы ($p > 0,05$).

Таблица 3.15.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания, получивших консервативную лучевую терапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM, 2009)	«ДЛТ» (n=69)	«БТ» (n=35)	«СЛТ» (n=54)	p
I стадия	21(30,4%)	11(31,4%)	16(29,7%)	$p > 0,05$
II стадия	11(15,9%)	4(11,4%)	8(14,8%)	$p > 0,05$
III стадия	31(45%)	15(42,9%)	25(46,3%)	$p > 0,05$
IV стадия	6(8,7%)	5(14,3%)	5(9,2%)	$p > 0,05$

По полу, возрасту, гистологической структуре опухоли группы были сопоставимы (табл. 3.16).

Распределение больных по локализации и протяженности опухоли в сравниваемых группах представлено в таблице 3.17.

Преимущественной локализацией опухоли был среднегрудной отдел пищевода. По данным рентгеноскопии протяженность опухоли была на 2 см больше, чем по данным эзофагоскопии в каждой из сравниваемых групп.

Таблица 3.16.

Основные характеристики группы больных раком пищевода, получивших консервативную лучевую терапию

Показатели	«ДЛТ»	«БТ»	«СЛТ»	p
Количество больных, чел	69	35	54	-
Средний возраст, лет	63,2±1,2	67,9±1,6	65,5±1,1	p>0,05
Мужчины, %	51(74%)	26(74%)	44(81,5%)	p>0,05
Женщины, %	18(26%)	9(26%)	10(18,5%)	p>0,05
Морфология опухоли, %	плоск. (100%)	плоск. (88,5%)	плоск. (100%)	p>0,05

Примечание: плоск. – Плоскоклеточный рак пищевода

Таблица 3.17.

Локализация и протяженность опухоли в группах больных раком пищевода, получивших консервативную лучевую терапию

Показатели	«ДЛТ» (n=69)	«БТ» (n=35)	«СЛТ» (n=54)	p
Шейный отдел пищевода	4(5,8%)	-	-	p>0,05
Верхнегрудной отдел пищевода	7(10,1%)	2(5,7%)	2(3,8%)	p>0,05
Среднегрудной отдел пищевода	47(68,1%)	22(62,8%)	28(51,8%)	p>0,05
Нижнегрудной отдел пищевода	11 (16%)*	11 (31,5%)	24 (44,4%)	*p<0,05
Протяженность опухоли (эзофагоскопия), см	4,4±0,3*	6 ±0,6	5,8±0,3	*p<0,05
Протяженность опухоли (рентгеноскопия), см	5,9±0,3*	8,4±0,6	7,5±0,4	*p<0,05
Протяженность опухоли > 5см, %	35 (50,7%)*	23 (65,7%)	35 (64,8%)	*p<0,05

Средняя протяженность опухоли в группе «ДЛТ» была меньше, чем в группах «БТ» и «СЛТ» (p<0,05). Количество больных с протяженностью опухоли свыше 5 см в группе «ДЛТ» также было достоверно меньше, чем в группе «БТ» и «СЛТ» (p<0,05). Статистически значимых различий по средней протяженности опухоли и по количеству больных с протяженностью опухоли меньше 5 см в группах «БТ» и «СЛТ» отмечено не было (p>0,05).

Непосредственные результаты консервативной лучевой терапии представлены в таблице 3.18.

Наибольшее количество осложнений - 59,2% (32 из 54), было связано с проведением СЛТ, при этом в 14,8% (8 из 54) случаев, развившиеся осложнения стали причиной незавершенности лечения.

Наименьшее количество осложнений - 34,7% (24 из 69) было связано с использованием ДЛТ. Непосредственные результаты использования брахитерапии сопоставимы с результатами применения ДЛТ при консервативном лечении РП.

Таблица 3.18.

Непосредственные результаты консервативной лучевой терапии рака пищевода

Показатели	«ДЛТ» (n=69)	«БТ» (n=35)	«СЛТ» (n=54)	p
Осложнения, %	24 (34,7%)	14 (40%)	32 (59,2%)*	*p<0,05
Незавершенность лечения, %	8 (11,5%)	1 (2,8%)	8 (14,8%)*	*p<0,05
Длительность лечения, сут	57,5±3,4	34,3±2,9*	65,2±2,8	*p<0,05

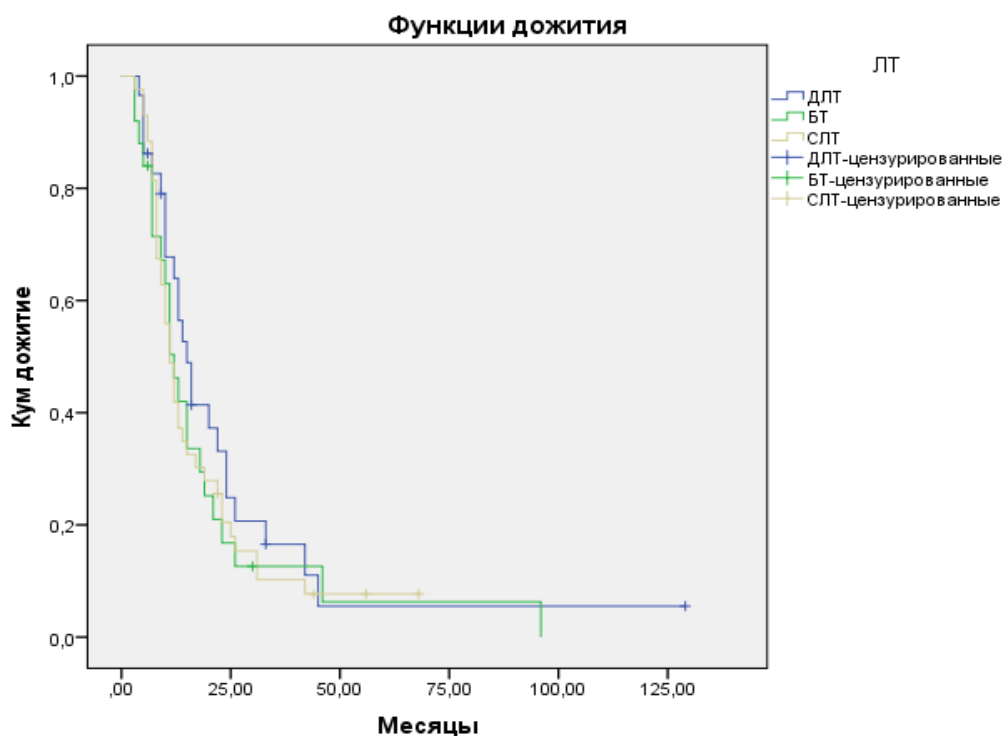
При использовании брахитерапии было наименьшее количество осложнений, вызвавших прекращение лечения, по сравнению с СЛТ (2,8% vs 14,8%; p<0,05). Летальных исходов, непосредственно связанных с лучевой терапией в сравниваемых группах, не было.

Средняя продолжительность лечения РП при использовании брахитерапии была 34 дня, что почти в два раза меньше, чем при использовании дистанционной или сочетанной лучевой терапии (p<0,05).

Отдаленные результаты лечения были прослежены у 47(68%) пациентов после ДЛТ, 24(80%) пациентов после БТ и у 45(86,5%) пациентов после СЛТ. При расчете отдаленных результатов, больные, на момент начала лечения, имевшие дистантные метастазы, в анализ не включались.

Сравнительный анализ отдаленных результатов показал, что медиана общей выживаемости у больных, получивших только лучевое лечение, составила $12 \pm 0,9$ (95CI:10,2-13,7) мес. Статистических различий в общей выживаемости, связанных с методом лучевой терапии (ДЛТ, БТ, СЛТ) получено не было ($p=0,534$) (рис. 3.4).

При анализе отдаленных результатов, в зависимости от протяженности опухоли пищевода было установлено, что при протяженности опухоли меньше 5см медиана общей выживаемости составила $19 \pm 4,1$ (95CI:10,8-27,1) мес., а при протяженности опухоли свыше 5см – $11 \pm 0,7$ (95CI:9,5-12,4) мес. Данные различия были статистически значимы ($p=0,01$).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,256	2	0,534

Рис. 3.4. Сравнение функций дожития больных раком пищевода в зависимости от метода консервативной лучевой терапии

Метод облучения не влиял на отдаленные результаты в сравниваемых группах (Log Rank: Хи-квадрат – 0,629, СТ. СВ – 2, $p=0,730$).

Отдаленные результаты лечения РП с использованием консервативной лучевой терапии представлены в таблице 3.19.

Статистических различий в общей 5-летней выживаемости, связанных с методом лучевой терапии (ДЛТ, БТ, СЛТ) получено не было ($p>0,05$).

Таблица 3.19.

Отдаленные результаты консервативной лучевой терапии рака пищевода

Показатели	ДЛТ (n=69)	БТ (n=35)	СЛТ (n=54)	p
Медиана безрецидивной выживаемости, мес	7±0,1	4±1,4	5±0,4	$p>0,05$
Медиана общей выживаемости, мес	15±1,9	12±1,4	11±1,1	$p>0,05$
Медиана общей выживаемости (протяженность опухоли > 5см), мес	10±0,8	9±2,8	12±1,2	$p>0,05$
Медиана общей выживаемости (протяженность опухоли ≤ 5см), мес	24±3,5	15±4,7	9±1,8	$p>0,05$
1-годовая выживаемость, %	44,8%	33,3%	33,3%	$p>0,05$
3-летняя выживаемость, %	6,9%	3,3%	6,6%	$p>0,05$
5-летняя выживаемость, %	3,4%	3,3%	3,3%	$p>0,05$

Таким образом, можно сделать вывод, что консервативная лучевая терапия у больных РП сопровождалась низкими показателями отдаленной выживаемости, а протяженность опухоли свыше 5 см являлась неблагоприятным прогностическим фактором.

Результаты выживаемости при использовании брахитерапии и ДЛТ сопоставимы, однако длительность пребывания больных в стационаре при проведении внутрисветного облучения и количество тяжелых осложнений значительно меньше, чем при использовании других методов облучения.

Сочетанная лучевая терапия сопровождается наибольшим количеством осложнений и, как следствие, максимальным сроком пребывания больных в стационаре.

3.4.2. Сравнительный анализ результатов комбинированного химиолучевого лечения рака пищевода

С 2009 по 2015 год комбинированную химиолучевую терапию РП получило 68 пациентов. Средний возраст больных был 61 год. В абсолютном большинстве случаев гистологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

В зависимости от проведенной ЛТ в составе комбинированного лечения, были проанализированы результаты в трех группах. В первой группе проводилась ХЛТ с использованием ДЛТ («ДЛТ+ХТ»), вторая – с использованием брахитерапии («БТ+ХТ»), в третьей - комбинированная ХЛТ была с СЛТ («СЛТ+ХТ») (табл. 3.20).

Таблица 3.20.

Основные характеристики группы больных, получивших комбинированную химиолучевую терапию

Показатели	«ДЛТ+ХТ»	«БТ+ХТ»	«СЛТ+ХТ»	p
Количество больных, чел	27	16	25	-
Средний возраст, лет	59,8±2,3	62,3±1,7	62,1±2,3	p>0,05
Мужчины, %	21(77,8%)	12(75%)	21(84%)	p>0,05
Женщины, %	6(22,2%)	4(25%)	4(16%)	p>0,05
Морфология опухоли, %	плоск.(96,3%)	плоск.(87,5%)	плоск.(100%)	p>0,05
Коморбидные противопоказания, %	6(22,2%)*	9(56,2%)*	9(36%)	*p<0,05

Примечание: плоск. – Плоскоклеточный рак пищевода

Группа «БТ+ХТ» имела самое большое процент больных - 56,2% (9 из 16), имевших соматические противопоказания к оперативному лечению, что отличало ее от группы «ДЛТ+ХТ», в которой количество больных с коморбидными противопоказаниями было 22,2% (6 из 27). Различия были статистически достоверны (p<0,05). По остальным показателям группы были сопоставимы.

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших комбинированную ХЛТ терапию, представлено в таблице 3.21.

Таблица 3.21.

Распределение больных раком пищевода по стадии заболевания, получивших комбинированную химиолучевую терапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	«ДЛТ+ХТ» (n=27)	«БТ+ХТ» (n=16)	«СЛТ+ХТ» (n=25)	p
I стадия	1(3,7%)*	2(12,4%)	7(28%)*	*p<0,05
II стадия	2(7,4%)	2(12,4%)	6(24%)	p>0,05
III стадия	21(77,8%)*	10(62,8%)	10(40%)*	*p<0,05
IV стадия	3(11,1%)	2(12,4%)	2(8%)	p>0,05

Количество больных РП с распространенными (III + IV) стадиями заболевания в группе «ДЛТ+ХТ» и группе «СЛТ+ХТ» имело статистически значимые различия.

В группе «ДЛТ+ХТ» таких больных было достоверно больше, чем в группе «СЛТ+ХТ» (24(88,9%) чел. vs 12(48%) чел.; соответственно, p<0,05). Различия в количестве больных с поздними стадиями в группе «БТ+ХТ» (12(75,2%) чел.) и остальными сравниваемыми группами были статистически недостоверны.

Распределение больных РП по локализации и протяженности опухоли, получивших только консервативную ХЛТ представлено в таблице 3.22.

Преимущественной локализацией опухоли был среднегрудной отдел пищевода. В группе «ДЛТ+ХТ» также проводилось лечение больным с шейной локализации опухоли. По данным рентгеноскопии протяженность опухоли была на 1,5 см больше, чем по данным эзофагоскопии.

Наибольшее количество больных с протяженностью опухоли свыше 5 см было в группе «ДЛТ+ХТ» – 85,2% (p<0,05), а в группе «БТ+ХТ» и «СЛТ+ХТ» их было 56,3% и 60% от всех больных, соответственно (p>0,05).

Таблица 3.22.

Локализация и протяженность опухоли в группах больных, получивших только консервативную химиолучевую терапию

Показатели	«ДЛТ+ХТ» (n=27)	«БТ+ХТ» (n=16)	«СЛТ+ХТ» (n=25)	p
Шейный отдел пищевода	8(29,6%)*	0	0	*p<0,05
Верхнегрудной отдел пищевода	6(22,2%)	0*	7(28%)	*p<0,05
Среднегрудной отдел пищевода	9(33,3%)*	10(62,5%)	12(48%)	*p<0,05
Нижнегрудной отдел пищевода	4(14,9%)	6(37,5%)	6(24%)	p>0,05
Протяженность опухоли (эзофагоскопия), см	7,3±0,4*	4,6 ±0,4*	4,8 ±0,4	*p<0,05
Протяженность опухоли (рентгеноскопия), см	7,9±0,5*	5,9±0,4	6,1±0,5	*p<0,05
Протяженность опухоли > 5см, %	23(85,2%)*	9(56,3%)	15(60%)	*p<0,05

Непосредственные результаты лечения больных РП, с использованием комбинированной ХЛТ представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23.

Непосредственные результаты лечения больных раком пищевода комбинированной химиолучевой терапией

Показатели	«ДЛТ+ХТ» (n=27)	«БТ+ХТ» (n=16)	«СЛТ+ХТ» (n=25)	p
Осложнения, %	16(59,2%)	7(43,7%)	14(56%)	p>0,05
Незавершенность лечения, %	5(18,5%)	2(12,5%)	5(20%)	p>0,05
Летальность, %	2(7,4%)	-	1(4%)	p>0,05
Длительность лечения, сут	43,7±5	37,9±2,9*	56,7±3,1*	*p<0,05

Наибольшее количество осложнений - 59,2% (16 из 27) и летальных исходов - 7,4% (2 из 27) было связано с проведением комбинированной ХЛТ с использованием ДЛТ, при этом в 18,5% (5 из 27) случаев, развившиеся осложнения были причиной прекращения лечения. Наименьшее количество осложнений - 43,7% (7 из 16) и прекращений лечения - 12,5% (2 из 16),

связанных с осложнениями, было в группе «БТ+ХТ». Различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Комбинированная химиолучевая терапия с СЛТ сопровождалась осложнениями в 56% (14 из 25) случаев и прекращением лечения в 20% (5 из 25) случаев. Также при данном методе лечения наблюдалась летальность - 4% (1 из 25). Статистически значимых различий эти показатели не имели ($p > 0,05$). Однако средняя продолжительность лечения при использовании БТ составила 37,9 дней, что было достоверно ниже, по сравнению с СЛТ ($p < 0,05$).

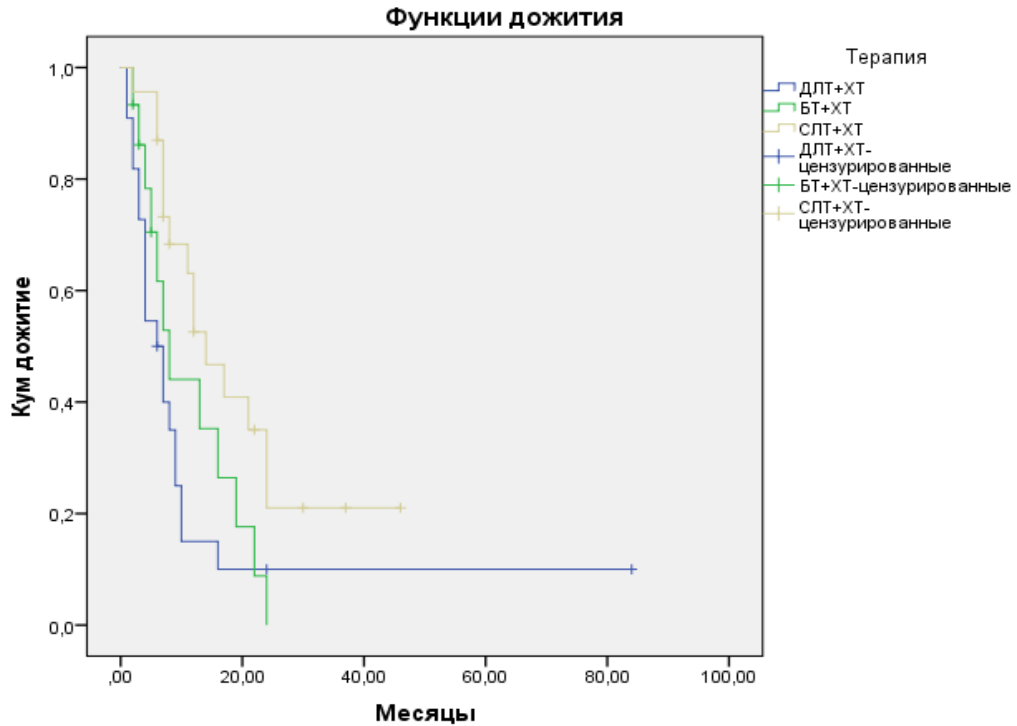
Отдаленные результаты консервативной ХЛТ были прослежены у 22(81,4%) пациентов из группы «ДЛТ+ХТ», у 13(81,2%) из группы «БТ+ХТ» и у 23(92%) из группы «СЛТ+ХТ». При расчете отдаленных результатов лечения, больные с дистантными метастазами не включались в анализ.

Сравнительный анализ отдаленных результатов показал, что медиана общей выживаемости у больных РП, получивших только консервативную ХЛТ, составила $9 \pm 1,4$ (95CI:6,1-11,8) мес. (рис. 3.5).

Использование консервативной химиолучевой терапии с СЛТ статистически достоверно увеличило медиану общей выживаемости до 14 месяцев ($p = 0,019$). Однако это объясняется тем, что в группе «СЛТ+ХТ» было меньше больных РП с III и IV стадиями заболевания (12(48%) чел.), по сравнению с группами «БТ+ХТ» и «ДЛТ+ХТ» (12(75,2%) чел. и 24(88,9%) чел.; соответственно, $p < 0,05$).

Отдаленные результаты лечения больных РП после комбинированной химиолучевой терапии представлены в таблице 3.24.

Одногодичная выживаемость в группе «СЛТ+ХТ» была 52,1%, что было достоверно выше, чем в группе «БТ+ХТ» - 31,2% и в группе «ДЛТ+ХТ» - 13,6% ($p < 0,05$). Показатели выживаемости в группе «БТ+ХТ» и «ДЛТ+ХТ» не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	7,914	2	0,019

Рис. 3.5. Сравнение функций дожития больных раком пищевода после консервативной химиолучевой терапии в зависимости от метода лучевой терапии

Таблица 3.24.

Отдаленные результаты лечения больных раком пищевода комбинированной химиолучевой терапией

Показатели	«ДЛТ+ХТ» (n=27)	«БТ+ХТ» (n=16)	«СЛТ+ХТ» (n=25)	p
Медиана общей выживаемости, мес	6±1,3	8±1,6	14±3*	*p<0,05
1-годовая выживаемость, %	13,6%	31,2%	52,1%*	*p<0,05
3-летняя выживаемость, %	9%	не дост.	8,7%	p>0,05
5-летняя выживаемость, %	4,5%	не дост.	не дост.	p>0,05

При анализе отдаленных результатов комбинированной ХЛТ РП, в зависимости от протяженности опухоли было установлено, что при протяженности меньше 5см медиана общей выживаемости составила $14 \pm 4,6$ (95CI:1-21,8) мес., а при протяженности опухоли свыше 5см – $8 \pm 0,8$ (95CI:6,2-9,7) мес. Различия были статистически достоверны ($p=0,01$).

Таким образом, можно сделать вывод, что консервативная ХЛТ с СЛТ у больных РП статистически достоверно увеличивает показатели общей выживаемости, особенно у больных с ранними формами заболевания.

Однако данный метод лечения сопровождается большим количеством осложнений и связанных с этим незавершенностью лечения.

Непосредственные и отдаленные результаты при использовании как внутрипросветного облучения, так и ДЛТ в комбинированном химиолучевом лечении были сопоставимы, однако количество тяжелых осложнений, а также длительность пребывания больных в стационаре при проведении брахитерапии значительно меньше, чем при использовании других методов облучения.

3.4.3. Сравнительный анализ результатов симптоматического эндоскопического лечения рака пищевода

С 2001 по 2015 год только симптоматическое эндоскопическое лечение РП проведено 112 пациентам. Средний возраст больных составлял 65 лет. В абсолютном большинстве случаев гистологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на две группы (табл. 3.25). В первой группе аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода выполнялась самостоятельно («АПР»). Во второй группе АПР проводили как подготовительный этап перед стентированием пищевода («АПР+Стент»).

Таблица 3.25.

Основные характеристики групп больных раком пищевода, получивших симптоматическую эндоскопическую терапию

Показатели	«АПР»	«АПР+Стент»	p
Количество больных, чел	61	51	-
Средний возраст, лет	64,5±1,3	65,7±1,8	p >0,05
Мужчины, %	49(80,4%)	39(76,5%)	p >0,05
Женщины, %	12(19,6%)	12(23,5%)	p >0,05
Морфология опухоли, %	Плоск.(93,5%)	Плоск.(90,2%)	p >0,05

Примечание: плоск. – Плоскоклеточный рак пищевода

По полу, возрасту, морфологии опухоли, количеству больных с IV стадией заболевания сравниваемые группы были сопоставимы (p >0,05).

Распределение больных РП по стадиям заболевания, получивших симптоматическую эндоскопическую терапию, представлено в таблице 3.26.

Таблица 3.26.

Распределение больных по стадии заболевания в группах больных раком пищевода, получивших симптоматическую эндоскопическую терапию (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	«АПР» (n=61)	«АПР+Стент» (n=51)	p
II стадия	5(8,2%)	2(3,9%)	p>0,05
III стадия	39(64%)	38(74,6%)	p>0,05
IV стадия	17(27,8%)	11(21,5%)	p>0,05

По стадиям заболевания сравниваемые группы больных были сопоставимы (p>0,05).

Преимущественной локализацией опухоли был среднегрудной отдел пищевода. По данным рентгеноскопии протяженность опухоли была на 1,5 см больше, чем по данным ЭС. Все больные были с протяженностью опухоли свыше 5 см (табл. 3.27).

Таблица 3.27.

Локализация и протяженность опухоли в группах больных раком пищевода, получивших только эндоскопическое лечение

Показатели	«АПР» (n=61)	«АПР+Стент» (n=51)	p
Верхнегрудной отдел пищевода	4(6,5%)	4(7,8%)	p >0,05
Среднегрудной отдел пищевода	34(55,7%)	30(58,9%)	p >0,05
Нижнегрудной отдел пищевода	23(37,8%)	17(33,3%)	p >0,05
Протяженность опухоли (эзофагоскопия), см	7,8±0,4	8,3 ±0,3	p>0,05
Протяженность опухоли (рентгеноскопия), см	9±0,4	9±0,3	p>0,05
Протяженность опухоли > 5см, %	61(100%)	51(100%)	p>0,05

Непосредственные результаты симптоматического эндоскопического лечения больных РП представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28.

Непосредственные результаты симптоматического эндоскопического лечения больных раком пищевода

Показатели	«АПР» (n=61)	«АПР+Стент» (n=51)	p
Осложнения, %	4(6,5%)	5(9,8%)	p>0,05
Неэффективность лечение, %	3(4,9%)	2(3,9%)	p>0,05
Длительность лечения, сут	24,2±1,7	21,2±1,5	p>0,05

Симптоматическое эндоскопическое лечение РП сопровождалось низким уровнем осложнений и, в подавляющем большинстве случаев было эффективно. Летальных исходов, связанных с проводимым лечением, не было. Средняя продолжительность госпитализации при проведении симптоматического эндоскопического лечения РП составила 22 дня. Статистически значимых различий в сравниваемых группах отмечено не было (p>0,05).

Отдаленные результаты симптоматического эндоскопического лечения РП были оценены у 39(88,6%) больных из группы «АПР» и у 32(78%) больных

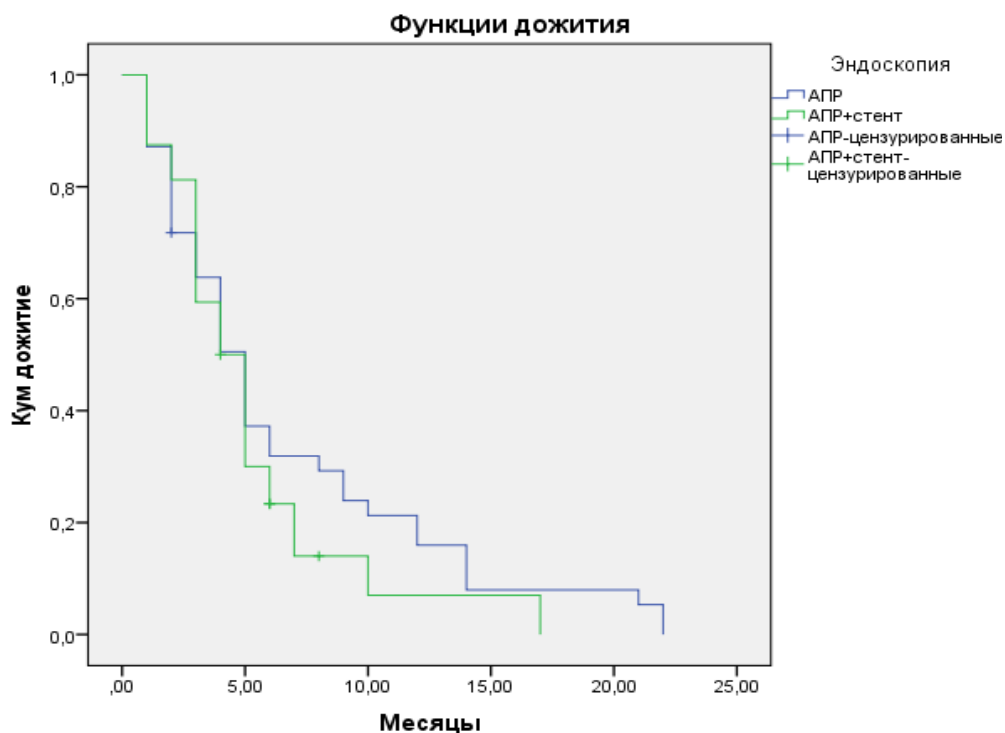
в группе «АПР+Стент». При расчете отдаленных результатов лечения, больные с дистантными метастазами не включались в анализ (табл. 3.29).

Таблица 3.29.

Отдаленные результаты симптоматического эндоскопического лечения больных раком пищевода

Показатели	«АПР» (n=61)	«АПР+Стент» (n=51)	p
Медиана общей выживаемости, мес	5±0,5	4±0,6	p>0,05
1-годовая выживаемость, %	6,8%	2,4%	p>0,05

Сравнительный анализ отдаленных результатов показал, что медиана общей выживаемости у больных, получавших только симптоматическое эндоскопическое лечение РП, составила 5±0,4 (95СІ:4,1-5,8) мес. (рис. 3.6).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,820	1	0,365

Рис. 3.6. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, получивших только симптоматическое эндоскопическое лечение

Статистических различий в общей выживаемости, связанных с методом симптоматической эндоскопической терапии (АПР vs АПР+стент), получено не было ($p=0,365$)

При оценке отдаленных результатов у 28 больных с дистантными метастазами, получившими только эндоскопическое лечение, общая медиана выживаемости составила всего $2\pm 0,4$ (95CI:1-2,9) мес.

Таким образом, эндоскопическая аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода – это высокоэффективный метод восстановления просвета пищевода, сопровождающийся небольшим количеством осложнений. Метод АПР опухолевого стеноза, может использоваться как самостоятельно, так и перед стентированием пищевода.

Проводимые амбулаторно сеансы АПР, направленные на поддержание просвета пищевода, могут быть альтернативой стентированию пищевода, поскольку наличие стента в просвете пищевода часто сопровождается дискомфортом и болевым синдромом. Проведение АПР, с экономической точки зрения, также более целесообразно, чем стентирование пищевода.

3.4.4. Сравнительный анализ эффективности паллиативной химиотерапии и симптоматического эндоскопического лечения рака пищевода

С 2003 по 2013 год паллиативная химиотерапия после АПР опухолевого стеноза была проведена 36 пациентам РП (группа «АПР+ХТ»). В 33(91,6%) случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком, в 3(8,4%) – аденокарциномой пищевода. У всех больных на момент начала лечения были диагностированы отдаленные метастазы (IV стадия заболевания). Использовалась стандартная платиносодержащая схема химиотерапии (цисплатин+5-фторурацил).

Перед началом химиотерапии проводилась АПР опухолевого стеноза, направленная на купирование симптомов дисфагии. Для этого требовалось в среднем 5 сеансов АПР.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения с использованием паллиативной химиотерапией были сравнены с результатами лечения 28 больных, также имевших диагностированные отдаленные метастазы и получивших только симптоматическое эндоскопическое лечение в объеме только АПР или в комбинации АПР и последующего стентирования пищевода (группа «АПР±Стент») (табл. 3.30).

Таблица 3.30.

Основные характеристики групп больных раком пищевода IV стадии, получивших паллиативное химиотерапевтическое или только симптоматическое эндоскопическое лечение

Показатели	«АПР+ХТ»	«АПР±Стент»	p
Количество больных, чел	36	28	-
Средний возраст, лет	59,9±1,5	63,1±1,8	p>0,05
Мужчины, %	31(86,2%)	23(82,2%)	p>0,05
Женщины, %	5(13,8%)	5(17,8%)	p>0,05
Морфология опухоли, %	плоск.(91,6%)	плоск.(92,9%)	p>0,05
Больные с отдаленными метастазами, %	36(100%)	28(100%)	p>0,05

Примечание: плоск. – плоскоклеточный рак пищевода

По полу, возрасту, морфологии опухоли и стадии заболевания сравниваемые группы были сопоставимы (p>0,05).

Преимущественной локализацией опухоли был среднегрудной отдел пищевода (табл. 3.31). По данным рентгеноскопии протяженность опухоли была на 1 см больше, чем по данным эзофагоскопии. Подавляющее число больных было с протяженностью опухоли свыше 5 см. По всем сравниваемым показателям группы были сопоставимы (p>0,05).

Таблица 3.31.

Локализация и протяженность опухоли в группах больных раком пищевода, получивших паллиативное химиотерапевтическое или только симптоматическое эндоскопическое лечение

Показатели	«АПР+ХТ» (n=36)	«АПР±Стент» (n=28)	p
Шейный отдел пищевода	4(11,1%)	-	p>0,05
Верхнегрудной отдел пищевода	4(11,1%)	2(7,2%)	p>0,05
Среднегрудной отдел пищевода	18(50%)	15(53,5%)	p>0,05
Нижнегрудной отдел пищевода	10(27,8%)	11(39,3%)	p>0,05
Протяженность опухоли (эзофагоскопия), см	7,2±0,4	8,6 ±0,6	p>0,05
Протяженность опухоли (рентгеноскопия), см	8,4±0,6	9±0,5	p>0,05
Протяженность опухоли > 5см, %	31(86,2%)	25(89,2%)	p>0,05

Осложнения, связанные с проведением паллиативной химиотерапии возникли у 13(36,1%) больных. Летальных исходов не было (табл. 3.32).

Таблица 3.32.

Структура осложнений паллиативной химиотерапии у больных раком пищевода IV стадии после аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Гематологические нарушения	4	30,7
Внутрибольничная пневмония	2	15,4
Печеночно-почечная недостаточность	2	15,4
Мукозит	2	15,4
Постинъекционный флебит	2	15,4
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	7,7
Всего	13	100

Непосредственные результаты паллиативной химиотерапии больных РП IV стадии в сравнении с только симптоматической эндоскопической терапией представлены в таблице 3.33.

Непосредственные результаты использования паллиативной химиотерапии и симптоматической эндоскопической терапии у больных раком пищевода IV стадии

Показатели	«АПР+ХТ» (n=36)	«АПР±Стент» (n=28)	p
Количество сеансов АПР	4,6±0,4	4,3±0,3	p>0,05
Осложнения, %	13(36,1%)	3(10,7%)	p<0,05
Неэффективность лечение, %	25(69,5%)	4(14,3%)	p<0,05

Распространенный характер заболевания, а также алиментарный дефицит, обусловленный предшествующей дисфагией, был причиной высокого уровня осложнений и, как следствие этого, только 11(30,5%) больных получили 3 и больше циклов паллиативной химиотерапии. В среднем пациенты смогли получить только 2 (2,1±0,2) цикла химиотерапии.

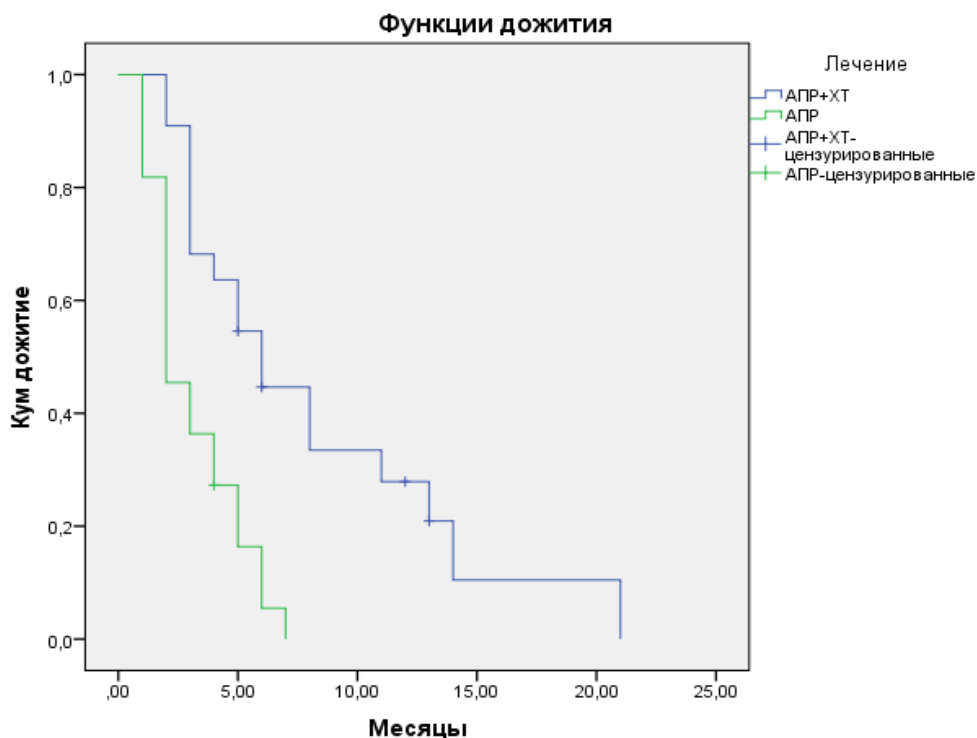
Только симптоматическое эндоскопическое лечение РП сопровождалось достоверно меньшим количеством осложнений (p<0,05).

Отдаленные результаты лечения были оценены у 26(72,2%) больных в группе «АПР+ХТ» и у 22(78,5%) больных из группы «АПР±Стент» (рис. 3.7).

Медиана общей выживаемости у больных РП IV стадии, получавших паллиативную химиотерапию после АПР опухолевого стеноза, составила 6,1±1,1(95CI:3,7-8,2) мес., годовичная выживаемость – 9,1%.

Медиана общей выживаемости у больных РП IV стадии, получавших только симптоматическую эндоскопическую терапию, была 2±0,4(95CI:1-2,9) мес., годовичная выживаемость – 4,5%.

Статистические различия в медиане общей выживаемости, связанные с использованием паллиативной химиотерапии в группах больных с отдаленными метастазами РП были значимы (p<0,05).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	13,926	1	0,0001

Рис. 3.7. Сравнение функций дожития больных, раком пищевода IV стадии, получавших паллиативную химиотерапию или только симптоматическое эндоскопическое лечение

Таким образом, применение только симптоматического эндоскопического лечения, направленного на уменьшение дисфагии, у больных с отдаленными метастазами РП сопровождается низкими показателями выживаемости. Добавление к лечению паллиативной химиотерапии позволило достоверно улучшить отдаленные результаты лечения. Однако данный метод лечения сопряжен с большим количеством осложнений и, как следствие, незавершенностью лечения.

Особенности течения РП, и наличие алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией, требуют индивидуального подхода в назначении паллиативной химиотерапии.

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА

4.1. Только хирургический метод лечения рака пищевода

С 1995 по 2015 год только хирургическое лечение РП было проведено 86 пациенту. Средний возраст больных составил $59,9 \pm 1,1$ лет. Мужчин было - 67(77,9%), женщин – 19(22,1%). У 77(89,6%) больных опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 9(10,4%) случаях – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел пищевода - 4(4,6%); среднегрудной – 53(61,7%); нижнегрудной отдел пищевода – 29(33,7%) пациент.

Распределение больных РП по клиническим стадиям заболевания, получивших только хирургический метод лечения, представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания, получивших только хирургический метод лечения (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	30	34,9%	IA, cT1N0M0	7	8,2%
			IB, cT2N0M0	23	26,7%
II стадия	23	26,7%	IIA, cT3N0M0	21	24,4%
			IIB, cT2N1M0	2	2,3%
III стадия	33	38,4%	IIIA, cT3N1M0	28	32,6%
			IIIB, cT3N2M0	5	5,8%

По данным ретроспективного анализа историй болезни, 33(38,3%) больных имели отягощенный коморбидный статус.

Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $5,7 \pm 0,3$ см, медиана протяженности – 5,5 см. По данным эзофагоскопии средняя протяженность опухоли была $4,4 \pm 0,2$ см, медиана

протяженности 4 см. Различия данных рентгеноскопии пищевода и эзофагоскопии были статистически значимы ($p < 0,05$).

Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см составило 39(45,3%) пациента, свыше 5 см – 47(54,7%) пациентов. По данным обследования у 35(40,6%) больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У всех больных на момент начала лечения не диагностировались отдаленные метастазы.

Операция Льюиса (лапаротомия, торакотомия справа, субтотальная резекция пищевода с двухзональной лимфодиссекцией и одномоментной пластикой пищевода широким желудочным стеблем с формированием анастомоза в куполе правой плевральной полости) была выполнена 56(65,2%) пациентам. У 20(35,7%) больных во время операции Льюиса была выполнена спленэктомия.

Ручной способ формирования анастомоза при операции Льюиса использовался у 46(82,1%) из 56 пациентов. Аппаратный эзофагогастроанастомоз был сформирован в 10(17,9%) случаях при помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата Ethicon Endo-Surgery Proximat CDH 21A (25A).

Операция МакКена (лапаротомия, торакотомия справа, цервикотомия, субтотальная резекция пищевода с двухзональной лимфодиссекцией, и одномоментной пластикой пищевода узким желудочным стеблем с формированием анастомоза на шее) проведена в 5(5,8%) случаях. У всех больных анастомоз на шее формировался ручным способом. В 3(60%) из 5 случаев во время операции МакКена была выполнена спленэктомия.

Хирургический метод лечения с использованием минимальноинвазивных технологий был применен в 25(29%) случаях. Из них гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМИЕ) выполнена 12(48%) из 25 пациентам. Первым этапом операции выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка, затем выполнялась правосторонняя торакотомия,

субтотальная резекция пищевода с 2F лимфодиссекцией и пластикой пищевода широким желудочным стеблем с формированием анастомоза ручным способом в куполе правой плевральной полости. Случаев конверсии лапароскопического доступа не было. Полностью минимальноинвазивная эзофагэктомия (МІЕ) была выполнена у 13(52%) из 25 больных. В одном случае при выполнении торакоскопической мобилизации пищевода была конверсия доступа на торакотомию по причине местного распространения опухоли (частота конверсии доступа - 7,1%).

Послеоперационные осложнения возникли у 44(51,1%) пациентов и в 11(12,8 %) случаях закончились летальным исходом (табл. 4.2).

Таблица 4.2.

Структура послеоперационных осложнений у больных раком пищевода

Послеоперационное осложнение	Количество больных	%
Послеоперационная пневмония	14	31
Внутриплевральное кровотечение	6	13,8
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	6	13,8
Послеоперационный панкреатит	5	11,5
Тромбоэмболия легочной артерии	4	9,2
Нагноение послеоперационной раны	2	4,6
Послеоперационный хилоторакс	1	2,3
Послеоперационный медиастинит	1	2,3
Перфорация острой язвы желудочного стебля	1	2,3
Перфорация трахеи	1	2,3
Эвентрация тонкой кишки	1	2,3
ДВС-синдром	1	2,3
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	2,3
Всего	44	100

Наибольшее количество осложнений было связано с послеоперационной пневмонией - 14(31%) из 44 случаев. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла у 6(6,9%) из 86 оперированных больных. При формировании анастомоза ручным способом, во время операции Льюиса, несостоятельность анастомоза возникла в 5(8,6%) из 58 случаев, а при

исполнении анастомоза аппаратным способом, несостоятельность возникла в 1(10%) из 10 случаев ($p>0,05$). При формировании анастомоза на шее (18 из 86 операций) случаев несостоятельности не было. Однако зависимость частоты несостоятельности от локализации анастомоза также была статистически недостоверна ($p>0,05$). В 13(15,1%) случаях возникшие осложнения потребовали повторного хирургического вмешательства. Из 23 операций, сопровождавшихся спленэктомией, у 14(60,8%) больных в послеоперационном периоде возникли осложнения. После спленэктомии, послеоперационный панкреатит развился в 4(80%) из 5 случаев. В 65 случаях, когда выполнялось хирургическое лечение РП без спленэктомии, осложнения возникли у 30(46,1%) пациентов ($p>0,05$).

В послеоперационном периоде умерло 11(12,8%) пациентов прооперированных по поводу РП. Наибольшее количество летальных исходов было связано с несостоятельностью анастомоза (табл. 4.3). Данное осложнение в большинстве случаев закончилось летальным исходом. Так из 6 возникших несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза 4(66,6%) закончились смертью больного. Продолжительность послеоперационного периода составила $25,3 \pm 2,1$ дня.

Таблица 4.3.

Структура послеоперационных осложнений у больных раком пищевода, вызвавших летальный исход

Послеоперационное осложнение	Количество больных	%
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	4	29
Послеоперационная пневмония	1	14,2
Послеоперационный панкреатит	1	14,2
Тромбоэмболия легочной артерии	1	14,2
Послеоперационный медиастинит	1	7,1
Перфорация трахеи	1	7,1
ДВС-синдром	1	7,1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	7,1
Всего	11	100

В соответствии с классификацией хирургических осложнений (Dindo D. и соавт., 2004), были распределены больные РП, получившие только хирургическое лечение (табл.4.4).

Таблица 4.4.

Характеристика послеоперационных осложнений и причины летальных исходов у больных раком пищевода (по Dindo D.и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	Количество больных, чел	Степень осложнения	Общее количество больных, чел
Послеоперационная пневмония	8	II	14
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	5	IV a	
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	1	V	
Послеоперационный панкреатит	1	III b	5
Послеоперационный панкреатит, сепсис	3	IV a	
Послеоперационный панкреатит, сепсис	1	V	
Внутриплевральное кровотечение	1	II	6
Внутриплевральное кровотечение	5	III b	
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	II	6
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	III b	
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	4	V	
Тромбоэмболия легочной артерии	1	II	4
Тромбоэмболия легочной артерии	2	IV a	
Тромбоэмболия легочной артерии, массивная	1	V	
Послеоперационный медиастинит	1	V	1
ДВС-синдром	1	V	1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	V	1
Перфорация трахеи	1	V	1
Эвентрация тонкой кишки	1	III b	1
Перфорация острой язвы желудочного стебля	1	III b	1
Послеоперационный хилоторакс	1	II	1
Нагноение послеоперационной раны	2	I	2

Примечание: I ст.- легкое отклонение от стандартного течения послеоперационного периода; II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; III b ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IV a ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного

органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного.

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли влияла на уровень послеоперационных осложнений и летальности (табл. 4.5).

Так, при протяженности опухоли пищевода меньше 5см послеоперационные осложнения были в 41% случаев, тогда как при протяженности опухоли свыше 5см послеоперационные осложнения возникли в 59,5% случаев ($p < 0,05$). Протяженность опухоли статистически достоверно влияла и на уровень послеоперационной летальности (5,1% vs 19,1%, соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 4.5.

Зависимость послеоперационных осложнений от протяженности опухоли у больных раком пищевода

Показатели	Протяженность опухоли		p
	≤ 5см	> 5см	
Количество больных, %	39(45,3%)	47(54,7%)	-
Послеоперационные осложнения,%	16(41%)	28(59,5%)	$p < 0,05$
Послеоперационные летальные исходы,%	2(5,1%)	9(19,1%)	$p < 0,05$
Повторные операции, %	5(12,8%)	8(17%)	$p > 0,05$

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания. Больных I ст. заболевания РП было 32(37,2%), II ст. – 22(25,6%), III ст. – 32(37,2%) пациента (табл. 4.6).

Среднее количество лимфатических узлов, удаленных при лимфодиссекции составило $15,5 \pm 1,5$ шт.

Отдаленные результаты были оценены у 55(76,3%) из 72 пациентов, выживших после оперативного лечения. Однолетняя общая выживаемость составила 65,4% (36 чел.), 3-х летняя – 21,8% (12 чел.), 5-летняя общая выживаемость – 9,1% (5 чел.). Ожидаемая 3-х и 5-летняя выживаемость,

построенная по таблицам дожития, составила $25\pm 7\%$ соответственно от всех случаев.

Таблица 4.6.

Распределение больных по патоморфологическим стадиям заболевания после только хирургического лечения TNM (7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	32	37,2	IA, pT1N0M0	8	9,3
			IB, pT2N0M0	24	27,9
II стадия	22	25,6	IIA, pT3N0M0	17	19,8
			IIB, pT2N1M0	5	5,8
III стадия	32	37,2	IIIA, pT4aN0M0	4	4,6
			IIIA, pT3N1M0	7	8,2
			IIIA, pT2N2M0	4	4,6
			IIIB, pT3N2M0	5	5,8
			IIIC, pT4aN1M0	7	8,2
			IIIC, pT4aN2M0	2	2,3
			IIIC, pT2N3M0	2	2,3
			IIIC, pT3N3M0	1	1,2

Медиана общей выживаемости составила $26\pm 5,6(95CI:14,8-37,1)$ мес. Медиана общей безрецидивной выживаемости была $19\pm 9,1(95CI:7,8-34,1)$ мес. (рис. 4.1).

После только хирургического лечения РП рецидив заболевания был подтвержден в 24(43,6%) случаях из 55 пациентов, у кого были оценены отдаленные результаты. Из этих 24 случаев, локорегионарный рецидив заболевания возник у 13(54,1%) пациентов, отдаленные метастазы – у 11(45,9%) пациентов.

После проведенного статистического анализа была выявлена достоверная зависимость продолжительности жизни больных РП после только хирургического метода лечения от патоморфологической стадии заболевания (табл. 4.7).

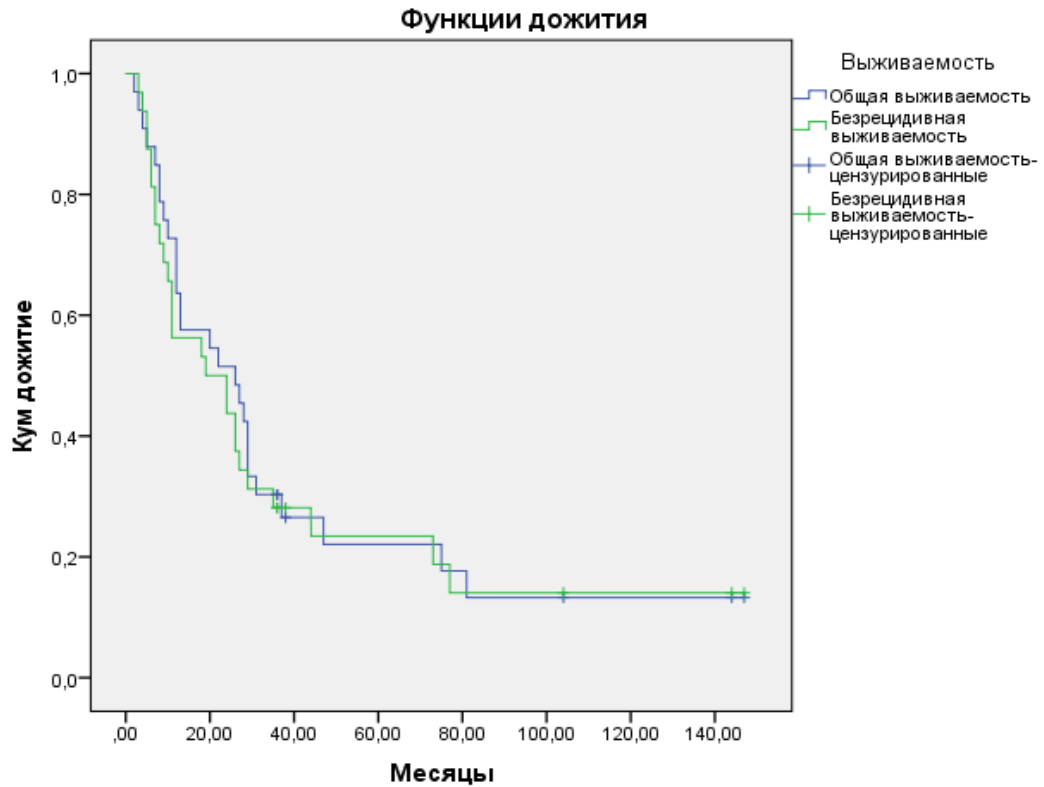


Рис. 4.1. График функций общего и безрецидивного дожития больных раком пищевода после только хирургического лечения

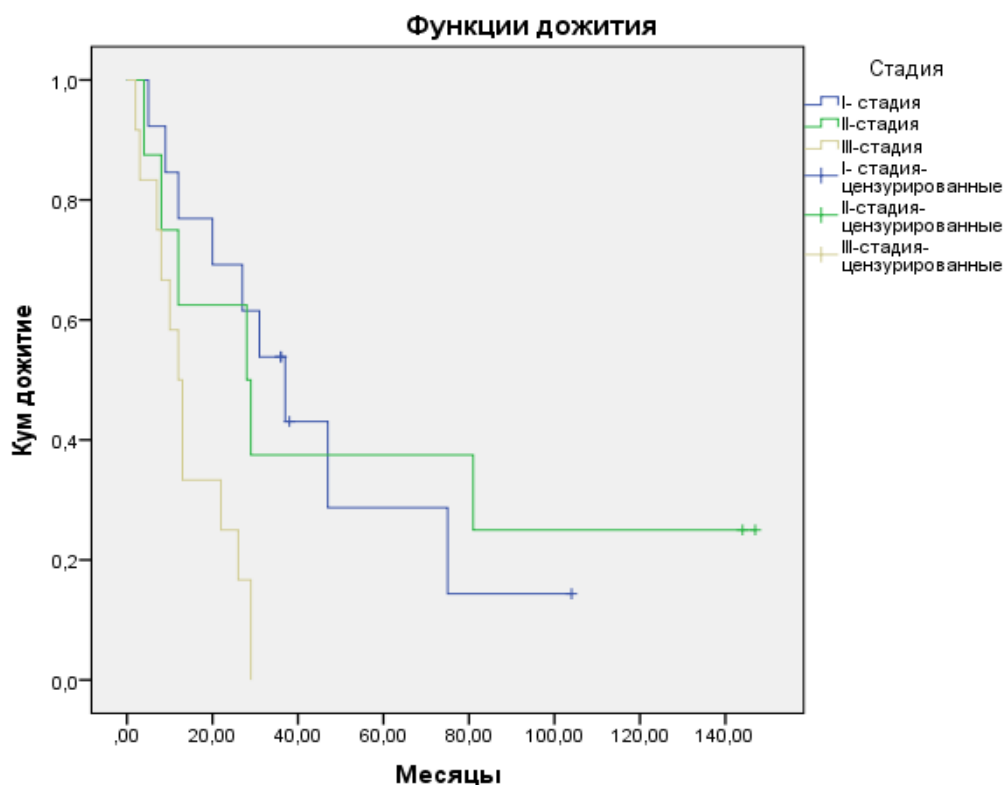
Таблица 4.7.

Зависимость медиан общей выживаемости от патоморфологической стадии заболевания у больных РП, после только хирургического лечения

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
I стадия	37,0	7,9	21,4	52,5
II стадия	28,0	12,0	4,4	51,5
III стадия	12,0	1,7	8,6	15,3
Суммарно	26,0	8,6	9,1	42,8

Примечание: $p < 0,05$

На рисунке 4.2 представлено сравнение функций дожития больных РП в зависимости от стадии заболевания после только хирургического лечения.



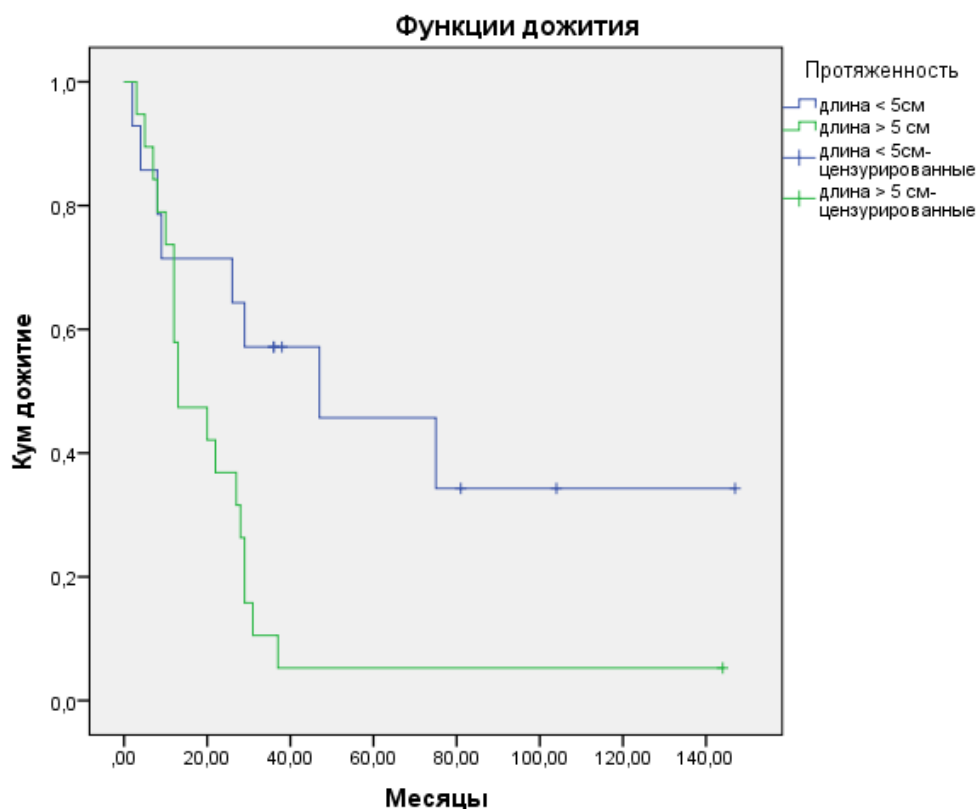
Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	9,985	2	0,007

Рис. 4.2. Сравнение функций дожития больных раком пищевода в зависимости от стадии заболевания после только хирургического лечения

При статистическом анализе зависимости медианы общей выживаемости от протяженности опухоли после только хирургического лечения были получены следующие данные. Так, при протяженности опухоли пищевода свыше 5 см, медиана общей выживаемости составила $13 \pm 1,8$ (95CI:9,4-16,5) мес., а при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана общей выживаемости была $47 \pm 17,8$ (95CI:12-81,9) мес. (рис. 4.3).

Данные показатели имели статистически значимые различия ($p=0,002$).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	10,003	1	0,002

Рис. 4.3. Сравнение функций дожития больных раком пищевода в зависимости от протяженности опухоли после только хирургического лечения

4.2. Неoadьювантная химиолучевая терапия рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии

С 2009 по 2015 год неoadьювантное химиолучевое лечение с использованием ДЛТ (НАДЛТ+ХТ) было проведено 37 пациентам РП. Средний возраст больных составил $60,4 \pm 1,4$ лет. Мужчин было - 33(89,2%), женщин – 4(10,8%). У 35(94,5%) больных опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 2(6,5%) случаях – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел пищевода - 9(24,4%); среднегрудной – 16(43,2%); нижнегрудной отдел пищевода – 12(32,4%) пациентов.

Распределение больных РП по клиническим стадиям заболевания, получивших неoadьювантную ХЛТ с использованием ДЛТ, представлено в таблице 4.8.

Таблица 4.8.

Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания, получивших неoadьювантную химиолучевую терапию с использованием дистанционной лучевой терапии (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
II стадия	9	24,3	IIА, cT3N0M0	6	16,2
			IIВ, cT2N1M0	3	8,1
III стадия	28	75,7	IIIА, cT3N1M0	22	64,9
			IIIВ, cT3N2M0	5	13,5
			IIIС, cT4N1M0	1	2,7

По данным проспективного анализа историй болезни, 15(40,5%) больных имели отягощенный коморбидный статус. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $6,5 \pm 0,3$ см., медиана протяженности - 6 см, при эзофагоскопии – $6,1 \pm 0,4$ см., медиана протяженности – 5,7 см. Различия в средней протяженности опухоли пищевода по данным рентгеноскопии и эзофагоскопии были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см было 9(24,3%), свыше 5 см – 28(75,7%) пациентов. По данным обследования у 31(83,7%) больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Данных за отдаленные метастазы получено не было.

С целью уменьшения симптомов дисфагии, перед началом неoadьювантной ХЛТ 16(43,2%) пациентам была произведена аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР.

Дистанционная лучевая терапия до 2013 года проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ - 15 М1(Ех 15 МэВ), а с 2013 года - на линейных ускорителях SL75 5 Ех 6 мэВ., PHILIPS и на аппарате Novalis Ех 18 мэВ. После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования (СОД 41,3±1,1Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением НАДЛТ+ХТ, возникли у 21(56,7%) из 37 пациентов и в одном случае (2,7%) закончились летальным исходом (табл. 4.9). Доминирующим из осложнений - 43,2% (9 из 21) был лучевой рубцовый эзофагит (рис. 4.4, 4.5).

Развившиеся осложнения у 6(12,2%) из 37 пациентов изменили режим проведения НАДЛТ+ХТ, а их последствия не позволили выполнить хирургическое лечение 5(13,5%) пациентам. В 2(5,4%) из 37 случаев отмечено прогрессирование заболевания.

Таблица 4.9.

Структура осложнений неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием дистанционной лучевой терапии у больных раком пищевода

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Лучевой рубцовый эзофагит	9	43,2
Гематологические нарушения	7	33,3
Пищеводный свищ	2	9,4
Токсический гепатит	1	4,7
Нарушение ритма сердца	1	4,7
Внутрибольничная пневмония	1*	4,7
Всего	21	100

Примечание: * - причина летального исхода.

Пищеводные свищи после неoadьювантной ХЛТ с ДЛТ возникли у 2(5,4%) из 37 пациентов (рис. 4.5).

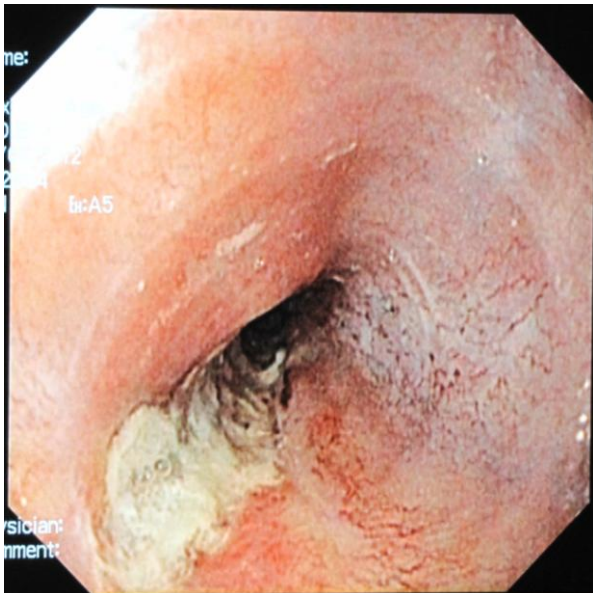


Рис. 4.4. Лучевой рубцово-язвенный эзофагит (Эзофагоскопия в белом свете)

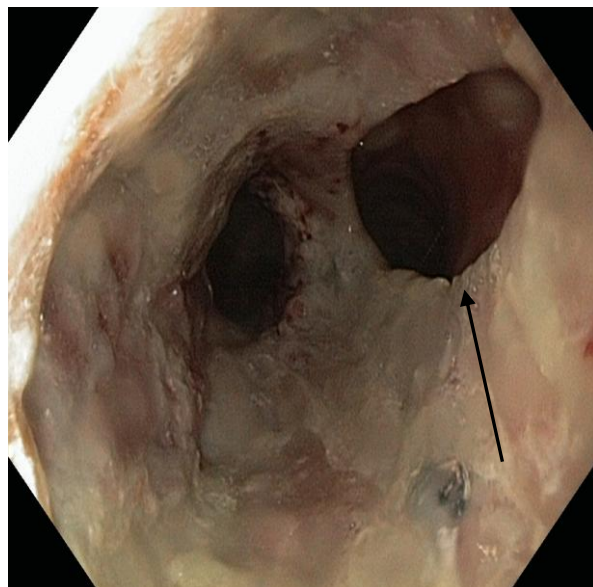


Рис. 4.5. Пищеводно-трахеальный свищ после НАДЛТ+ХТ (указан стрелкой) (Эзофагоскопия в белом свете)

Таким образом, для 7(18,9%) из 37 пациентов ХЛТ с использованием ДЛТ, начатая как неoadьювантная, стала окончательным методом лечения РП.

Перед оперативным лечением проводилась оценка эффективности проведенного неoadьювантного лечения при помощи рентгеноскопии пищевода, эзофагоскопии, эндосонографии пищевода, МРТ и КТ грудной клетки (рис. 4.6 - 4.15).

При оценке эффективности проведенного индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 7(23,3%) из 30, то после НАДЛТ+ХТ их количество возросло до 23(76%) человек ($p < 0,05$).

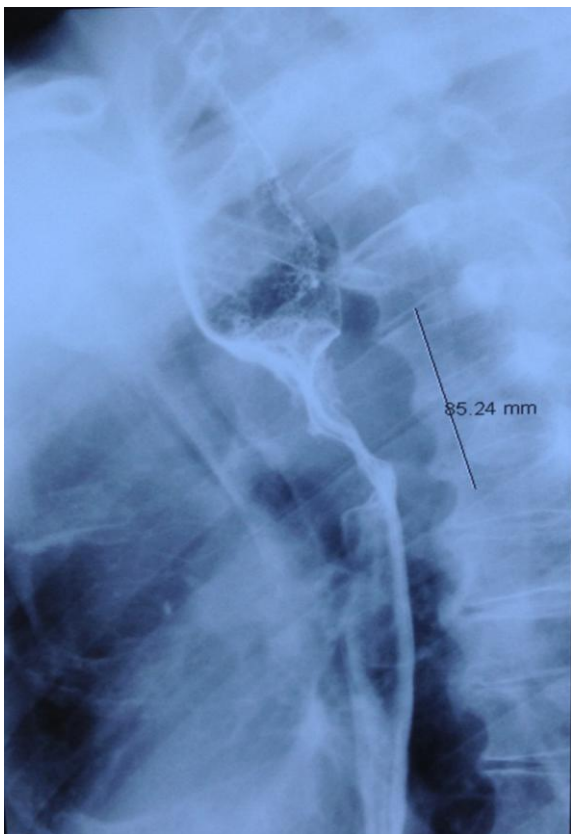


Рис. 4.6. Рак верхнегрудного отдела пищевода (до НАДЛТ+ХТ) (Рентгенография с BaSO₄)

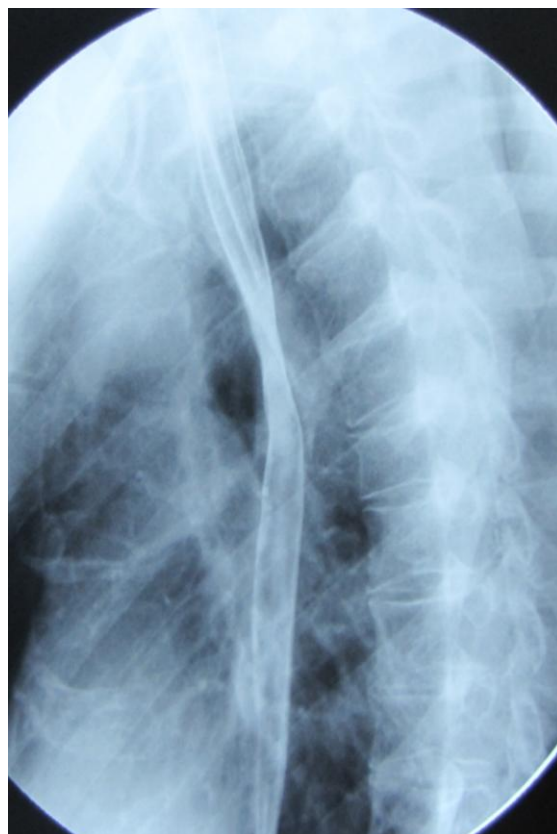


Рис. 4.7. Рак верхнегрудного отдела пищевода (после НАДЛТ+ХТ) (Рентгенография с BaSO₄)



Рис. 4.8. Рак среднегрудного отдела пищевода (до НАДЛТ+ХТ) (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 4.9. Рак среднегрудного отдела пищевода (после НАДЛТ+ХТ) (Эзофагоскопия в белом свете)

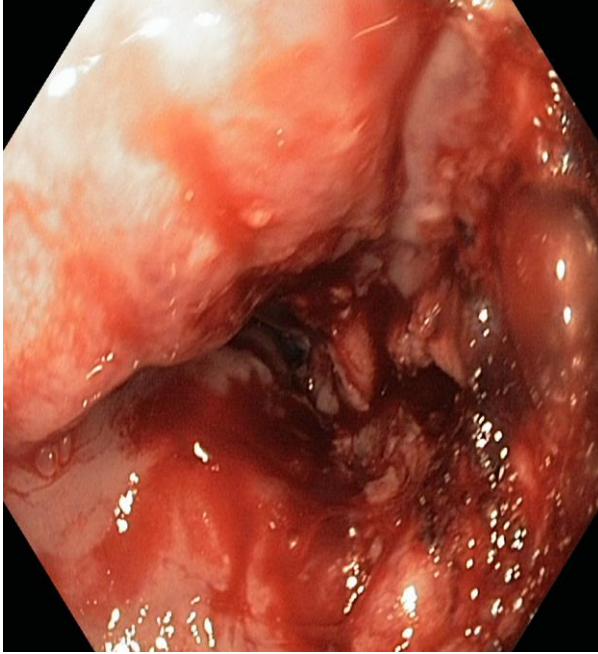


Рис. 4.10. Рак верхнегрудного отдела пищевода (до НАДЛТ+ХТ) (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 4.11. Рак верхнегрудного отдела пищевода (после НАДЛТ+ХТ) (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 4.12. Рак среднегрудного отдела пищевода (до НАДЛТ+ХТ) (Эндосонография пищевода)



Рис. 4.13. Рак среднегрудного отдела пищевода (после НАДЛТ+ХТ) (Эндосонография пищевода)



Рис. 4.14. Рак среднегрудного отдела пищевода (до НАДЛТ+ХТ) (МРТ грудной клетки)



Рис. 4.15. Рак среднегрудного отдела пищевода (после НАДЛТ+ХТ) (МРТ грудной клетки)

Проведенное неoadьювантное лечение с использованием ДЛТ позволило уменьшить среднюю протяженность опухоли пищевода в группе больных с $6,5 \pm 0,3$ см до $4,1 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$).

После индукционной ХЛТ 30 пациентам РП было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после НАДЛТ+ХТ в среднем составляла $63,5 \pm 5,1$ суток.

Объем оперативных вмешательств после неoadьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ представлен в таблице 4.10.

В большинстве случаев - 43,6% (13 из 30) после НАДЛТ+ХТ выполнялась минимальноинвазивная эзофагэктомия с ретростеральной пластикой пищевода узким желудочным стеблем и формированием анастомоза на шее. Операция Льюиса была исполнена в 26,6% (8 из 30) случаев. У одного больного, в связи с возникшим после индукционной ХЛТ трахеопищеводным свищом, экстирпация пищевода сопровождалась циркулярной резекцией трахеи.

Таблица 4.10.

Объем оперативных вмешательств после неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием дистанционной лучевой терапии

Объем операции	Количество больных, чел	%
Минимальноинвазивная эзофагэктомия	13	43,6
Операция Льюиса	8	26,6
Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия	5	16,6
Экстирпация пищевода с пластикой узким желудочным стеблем и транстрахеальным формированием анастомоза	2	6,6
Операция МакКена	1	3,3
Экстирпация пищевода с пластикой узким желудочным стеблем, циркулярной резекцией трахеи	1	3,3
Всего	30	100

При всех операциях Льюиса пищеводно-желудочный анастомоз формировался ручным способом. Также ручная техника формирования анастомоза использовалась при экстирпациях пищевода с трахеальным компонентом и операциях МакКена. Всего ручным способом пищеводно-желудочный анастомоз был сформирован в 14(46,6%) из 30 случаев.

Аппаратным способом пищеводно–желудочный анастомоз исполнялся при минимальноинвазивных и гибридных минимальноинвазивных операциях. Всего было сформировано 16(53,4%) аппаратных эзофаго-гастроанастомоза. В куполе правой плевральной полости анастомоз локализовался у 10(33,3%) пациентов, на шее – у 20(66,4%) пациентов.

Послеоперационные осложнения возникли в 16(53,3%) из 30случаев и в 5(16,6%) закончились летальным исходом (табл. 4.11). Развившиеся осложнения у 7(23,3%) из 30 больных потребовали выполнения повторных операций.

В соответствии с классификацией хирургических осложнений (по Dindo D. и соавт., 2004), были распределены больные РП, получившие НАДЛТ+ХТ (табл. 4.12).

Таблица 4.11.

Структура послеоперационных осложнений у больных раком пищевода после НАДЛТ+ХТ

Послеоперационное осложнение	Количество больных	%
Несостоятельность пищеводно-желудочно анастомоза	6	37,5
Послеоперационная пневмония	4	25
Спонтанный пневмоторакс	3	18,7
Парез голосовых связок	2	12,5
Спаечная кишечная непроходимость	1	6,3
Всего	16	100

Таблица 4.12.

Характеристика послеоперационных осложнений и причины летальных исходов у больных РП после НАДЛТ+ХТ (по Dindo D.и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	Количество больных, чел	Степень осложнения	Общее количество больных, чел
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	III а	6
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	III б	
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	4	V	
Послеоперационная пневмония	3	II	4
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	1	V	
Спонтанный пневмоторакс	3	III а	3
Парез голосовых связок	2	II	2
Спаечная кишечная непроходимость	1	III б	1

Примечание: II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; III а ст. – хирургическое вмешательство без общей анестезии; III б ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; V ст. – смерть больного.

Наибольшее количество осложнений было связано с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза, которая возникла у 6(20%) из 30 больных. При формировании анастомоза ручным способом, несостоятельность возникла у 3(21,4%) из 14 оперированных больных. Во всех этих случаях, по причине местного распространения опухоли, выполнялась экстирпация пищевода с транстрахеальным способом формирования анастомоза. Все анастомозы локализовались на шее.

Несостоятельность дигестивного анастомоза сопровождалась и несостоятельностью трахеального анастомоза с формированием трахеопищеводного свища. При исполнении анастомоза аппаратным способом, несостоятельность возникла в 3(18,7%) из 16 случаев, соответственно ($p>0,05$). Все анастомозы также локализовались на шее.

После неoadьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ в послеоперационном периоде умерло 5(16,6%) из 30 пациентов (табл. 4.13)

Таблица 4.13.

Структура послеоперационных осложнений у больных РП, после комплексного лечения с использованием НАДЛТ+ХТ, вызвавших летальный исход

Послеоперационное осложнение	Количество больных	%
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	4	80
Послеоперационная пневмония	1	20
Всего	5	100

Наибольшее количество летальных исходов было связано с несостоятельностью анастомоза. Данное осложнение в большинстве случаев заканчивается летальным исходом. Так из 6 возникших несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза 4(66,6%) закончились смертью больного. Послеоперационная пневмония, также являлась грозным осложнением. В

одном (25%) из 4 случаев данное осложнение закончилось летальным исходом.

Продолжительность послеоперационного периода составила $24 \pm 1,9$ суток.

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли влияла на уровень послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности (табл. 4.14).

Таблица 4.14.

Зависимость уровня послеоперационных осложнений от протяженности опухоли у больных РП, после комплексного лечения с использованием НАДЛТ+ХТ

Показатели	Протяженность опухоли		p
	$\leq 5\text{см}$	$> 5\text{см}$	
Количество больных, %	23(76,6%)	7(23,4%)	-
Послеоперационные осложнения, %	10(43,4%)	6(85,7%)	$p < 0,05$
Послеоперационные летальные исходы, %	1(4,3%)	4(57,1%)	$p < 0,05$
Повторные операции, %	5(13%)	4(57,1%)	$p < 0,05$

После индукционной ХЛТ с ДЛТ при протяженности опухоли пищевода меньше 5см летальность составила – 4,3% (один из 23), тогда как при протяженности опухоли свыше 5см летальность была 57,1% (4 из 7). Различия были статистически достоверны ($p < 0,05$).

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (табл. 4.15).

Больных с полным лечебным патоморфозом опухоли после НАДЛТ+ХТ было 8(26,6%) из 30, I ст. заболевания РП – 7(23,4%), II ст. – 6(20%), III ст. – 9(30%) пациентов.

Оценку лечебного патоморфоза после НАДЛТ+ХТ проводили по Wu Т.Т. и соавт. (2007) (табл. 4.16).

Таблица 4.15.

Распределение больных по стадиям заболевания после комплексного лечения с использованием НАДЛТ+ХТ (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
Полный лечебный патоморфоз	8	26,6	pT0N0M0	8	26,6
I стадия	7	23,4	IA, pT1N0M0	1	3,3
			IB, pT2N0M0	6	19,9
II стадия	6	20	IIA, pT3N0M0	2	6,6
			IIВ, pT2N1M0	2	6,6
			IIВ, pT0N1M0 *	2	6,6
III стадия	9	30	IIIA, pT4aN0M0	1	3,3
			IIIA, pT3N1M0	2	6,6
			IIIA, pT1N2M0	1	3,3
			IIIA, pT2N2M0	2	6,6
			IIIA, pT0N2M0 *	1	3,3
			IIIB, pT3N2M0	1	3,3
			IIIC, pT3N3M0	1	3,3

Примечание: * - полный местный регресс первичной опухоли

Таблица 4.16.

Оценка лечебного патоморфоза опухоли после НАДЛТ+ХТ (по Wu T.T. и соавт., 2007)

Степень ответа опухоли	Количество больных, чел	%
Полный ответ (нет опухолевых клеток, включая лимфатические узлы)	8	26,6
Умеренный ответ (1% - 50% резидуальных опухолевых клеток)	9	30
Минимальный ответ (более 50% резидуальных опухолевых клеток)	2	6,6
Нет ответа	11	36,8
Итого	30	100

Проведение неoadъювантной ХЛТ с ДЛТ позволило у 17(56,6%) из 30 больных получить полный или умеренный ответ опухоли на предоперационное лечение. В 13(43,4%) случаях РП был или малочувствителен или нечувствителен к индукционной химиолучевой терапии. Полный местный регресс первичной опухоли был диагностирован у 11(36,6%) из 30 больных (рис. 4.16, 4.17).



Рис. 4.16. Рак верхнегрудного отдела пищевода до НАДЛТ+ХТ (протяженность опухоли 6 см) (МРТ грудной клетки)

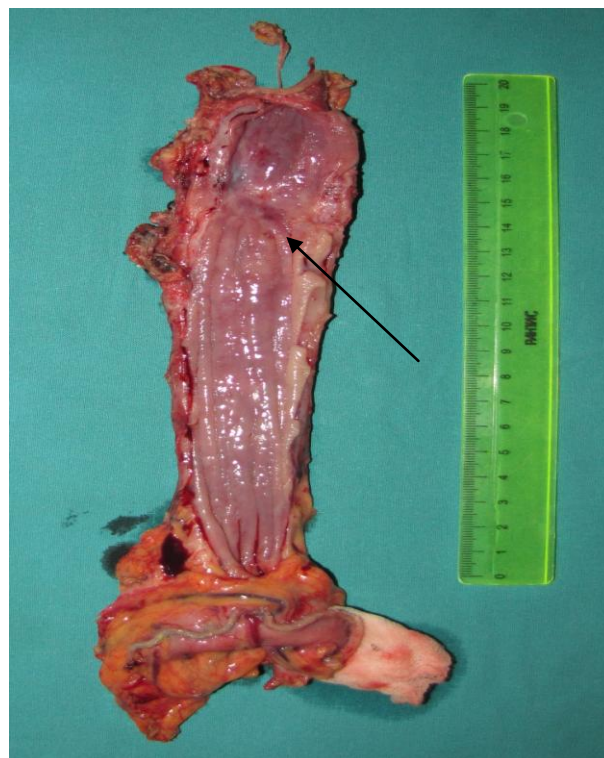


Рис. 4.17. Рак верхнегрудного отдела пищевода после НАДЛТ+ХТ. Полный лечебный патоморфоз опухоли (указан стрелкой). Макропрепарат

Отдаленные результаты были оценены у 23(95,8%) из 24 выживших после операции на пищеводе. Медиана общей выживаемости составила $24 \pm 3,8$ (95CI:16,3-31,6) мес. Медиана безрецидивной выживаемости была $20 \pm 3,4$ (95CI:13,2-26,7) мес. (рис. 4.18).

Медиана общей выживаемости относится преимущественно к больным с протяженностью опухоли меньше 5 см, потому что при анализе отдаленных

результатов таких больных было 21 из 23. Только 2 пациента были с протяженностью опухоли свыше 5 см.

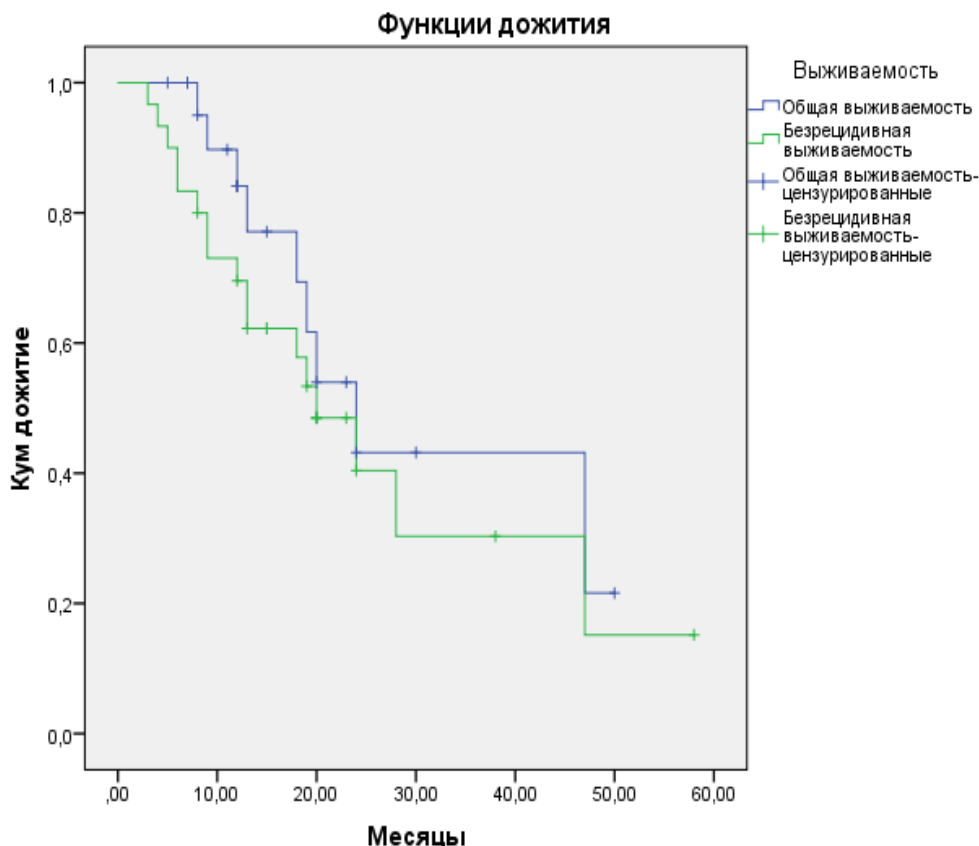


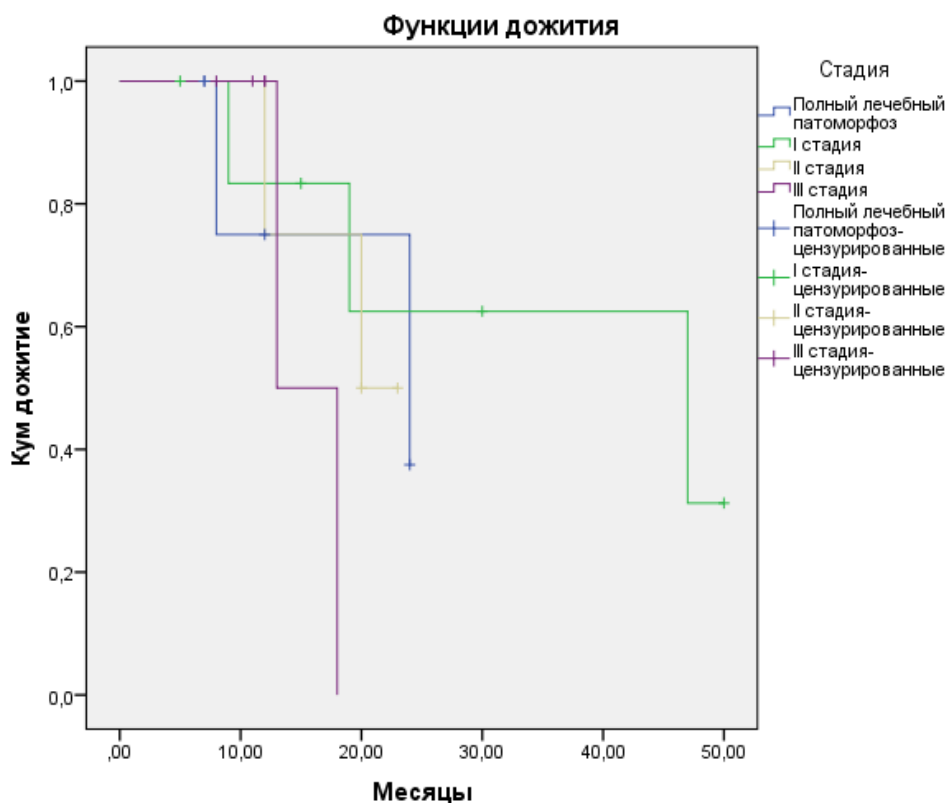
Рис. 4.18. График функций общего и безрецидивного дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием НАДЛТ+ХТ

Однолетняя выживаемость была 56,5% (13 чел.), 3-х летняя – 13% (3 чел.). Пятилетняя выживаемость еще не достигнута. Ожидаемая 3-х летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, составила $21 \pm 1,7\%$ случаев.

После комплексного лечения с применением НАДЛТ+ХТ рецидив заболевания был подтвержден в 8(34,7%) из 23 пациентов, у кого были оценены отдаленные результаты. Из этих 8 случаев, локорегионарный рецидив заболевания возник у 2(25%) пациентов, отдаленные метастазы – у 6(75%) пациентов.

Проведенный анализ зависимости продолжительности жизни больных РП от стадии заболевания после комплексного лечения с применением

НАДЛТ+ХТ, статистически значимых различий не продемонстрировал (рис. 4.19, табл. 4.17).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,35	3	0,717

Рис. 4.19. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, в зависимости от стадии заболевания, после комплексного лечения с использованием НАДЛТ+ХТ

Медианы общей выживаемости у больных раком пищевода, после НАДЛТ+ХТ в зависимости от патоморфологической стадии заболевания (TNM 7-й пересмотр, 2009), представлена в табл. 4.17.

Таблица 4.17.

Медиана общей выживаемости у больных раком пищевода, после НАДЛТ+ХТ, в зависимости от патоморфологической стадии заболевания (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7-TNM,2009)	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Полный лечебный патоморфоз	24,0	12,2	0,1	47,9
I стадия	47,0	21,9	3,9	90,0
II стадия	20,0	-	-	-
III стадия	13,0	-	-	-
Суммарно	24,0	3,8	16,3	31,6

Примечание: - $p > 0,05$

4.3. Неoadьювантная химиолучевая терапия с использованием внутрипросветной брахитерапии

С 2008 по 2015 год неoadьювантное химиолучевое лечение с использованием внутрипросветной брахитерапии (НАБТ+ХТ) было проведено 59 пациентам РП. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,2$ лет. Мужчин было - 46(78%), женщин – 13(22%). У 55(93,2%) больных опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 4(6,8%) случаях – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел пищевода - 6(10,1%); среднегрудной – 29(49,2%); нижнегрудной отдел пищевода – 24(40,7%) пациента.

Распределение больных РП по клиническим стадиям заболевания, получивших неoadьювантную ХЛТ с использованием брахитерапии, представлено в таблице 4.18.

Таблица 4.18.

Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания, получивших неоадьювантную химиолучевую терапию с использованием брахитерапии (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
I стадия	1	1,7	IB, cT2N0M0	1	1,7
II стадия	16	27,1	IIA, cT3N0M0	15	23,7
			IIB, cT2N1M0	1	1,7
III стадия	42	71,2	IIIA, cT4N0M0	1	1,7
			IIIA, cT3N1M0	36	61
			IIIA, cT2N2M0	2	3,4
			IIIB, cT3N2M0	2	3,4
			IIIC, cT4N1M0	1	1,7

По данным проспективного анализа историй болезни, 21(35,5%) больной имел отягощенный коморбидный статус. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $6,6 \pm 0,2$ см, медиана протяженности – 7 см. При эзофагоскопии – $5,6 \pm 0,2$ см, медиана протяженности – 6 см. Различия между данными рентгеноскопии и эзофагоскопии были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см составило 12(20,3%) пациентов, свыше 5 см – 47(79,7%) пациентов.

По данным проведенного обследования у 43(72,8%) больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Данных за отдаленные метастазы, в ходе проведенного обследования, получено не было.

С целью уменьшения симптомов дисфагии, перед началом неоадьювантного химиолучевого лечения 40(67,8%) пациентам была произведена аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 4 сеансов АПР.

Внутрипросветная брахитерапия проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDR на опухоль пищевода. Суммарная очаговая доза составила 21Гр, разовая очаговая доза 7Гр. Сеансы облучения выполнялись с интервалом в одну неделю. Химиотерапия начиналась одновременно с брахитерапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением неoadьювантной ХЛТ с использованием (НАБТ+ХТ) возникли у 23(38,9%) пациентов. Летальных исходов, связанных с проведением индукционного лечения не было (табл. 4.19).

Таблица 4.19.

Структура осложнений неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием брахитерапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Постлучевой рубцовый эзофагит	13	56,7
Гематологические нарушения	6	26,1
Илеофemorальный флеботромбоз	1	4,3
Мукозит	1	4,3
Желудочно-кишечное кровотечение	1	4,3
Внутрибольничная пневмония	1	4,3
Всего	23	100

Доминирующим из осложнений - 56,7% (13 из 23) был постлучевой рубцовый эзофагит. Данное осложнение купировалось 1-2 сеансами эндоскопической баллонной дилатации рубцового стеноза (рис. 4.20, 4.21).

Развившиеся осложнения у 4(6,7%) пациентов изменили режим проведения НАБТ+ХТ, а их последствия не позволили выполнить хирургическое лечение 3(5,1%) пациентам. В одном случае (1,7%) случаях отмечено прогрессирование заболевания.



Рис. 4.20. Рубцовый стеноз пищевода после НАБТ+ХТ (Эзофагоскопия в белом свете)

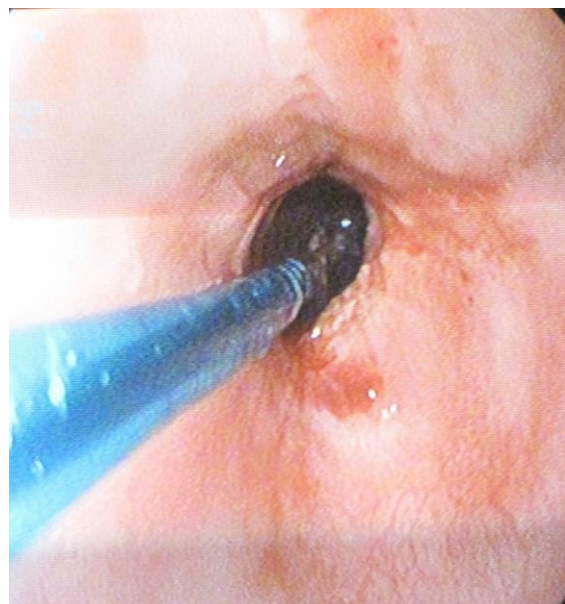


Рис. 4.21. Баллонная дилатация рубцового стеноза пищевода (Эзофагоскопия в белом свете)

Таким образом, для 4(6,7%) из 59 пациентов, начатая как неoadъювантная ХЛТ с использованием брахитерапии стала окончательным методом лечения РП.

После индукционной ХЛТ 55 пациентам РП было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после неoadъювантной ХЛТ с брахитерапией в среднем составила $48,8 \pm 3,5$ суток.

Перед оперативным лечением проводилась оценка проведенного неoadъювантного лечения (рис. 4.22 – 4.31).

При оценке эффективности проведенного индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала ХЛТ количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 11(20%) из 55 пациентов, то после НАБТ+ХТ их количество возросло до 38(69,1%) человек.

Проведенное неoadъювантное лечение позволило сократить среднюю протяженность опухоли в группе больных с $6,6 \pm 0,2$ см до $4,6 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$).

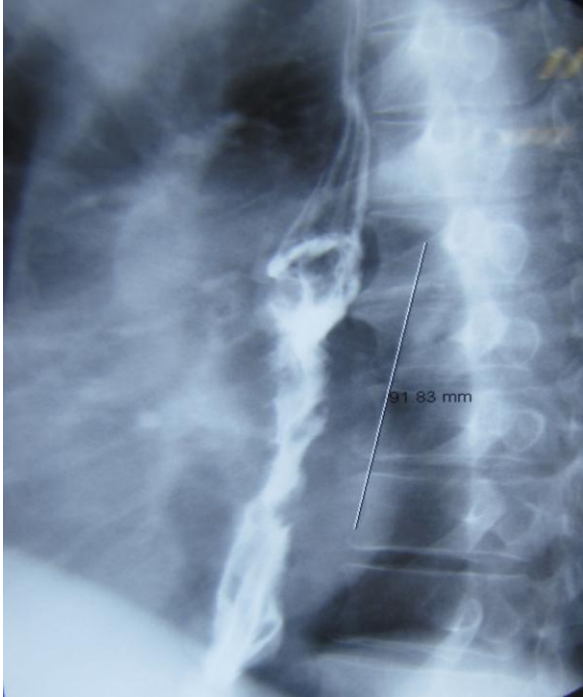


Рис. 4.22. Рак среднегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (Рентгенография с BaSO₄)



Рис. 4.23. Рак среднегрудного отдела пищевода после НАБТ+ХТ (Рентгенография с BaSO₄)

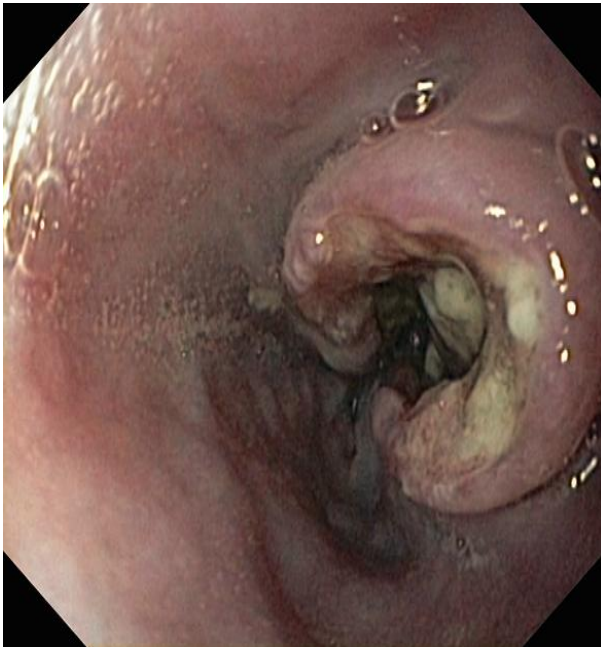


Рис. 4.24. Рак среднегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (Эзофагоскопия в белом свете)

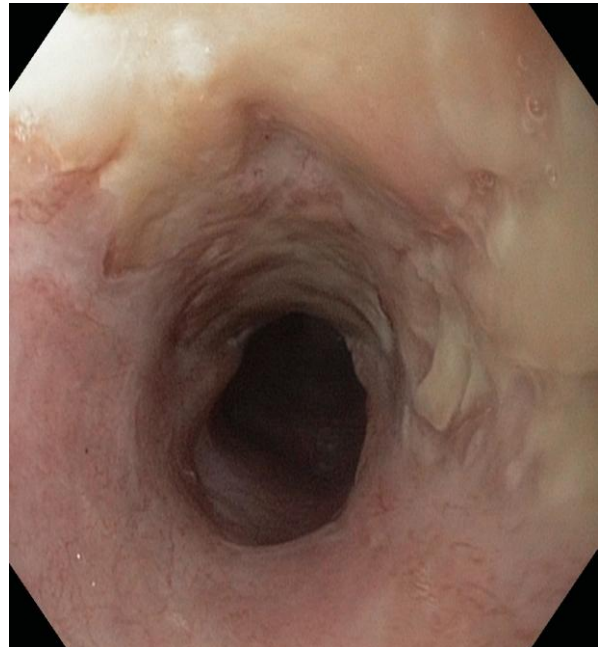


Рис. 4.25. Рак среднегрудного отдела пищевода после НАБТ+ХТ (Эзофагоскопия в белом свете)

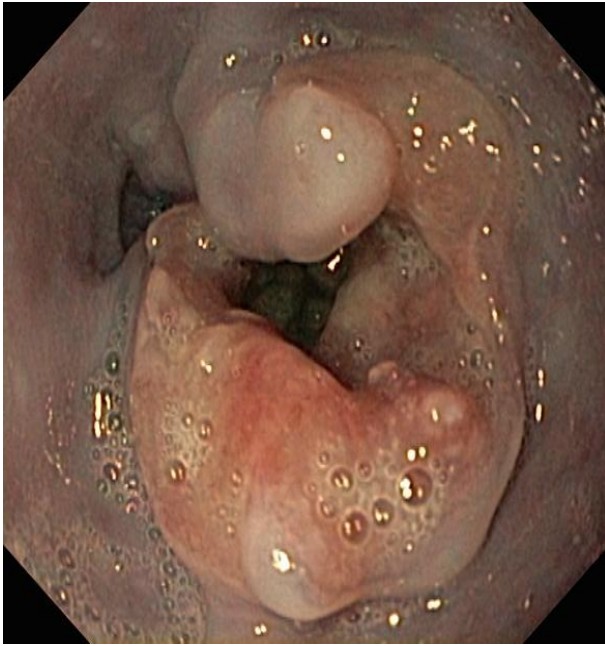


Рис. 4.26. Рак нижнегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (Эзофагоскопия в белом свете)

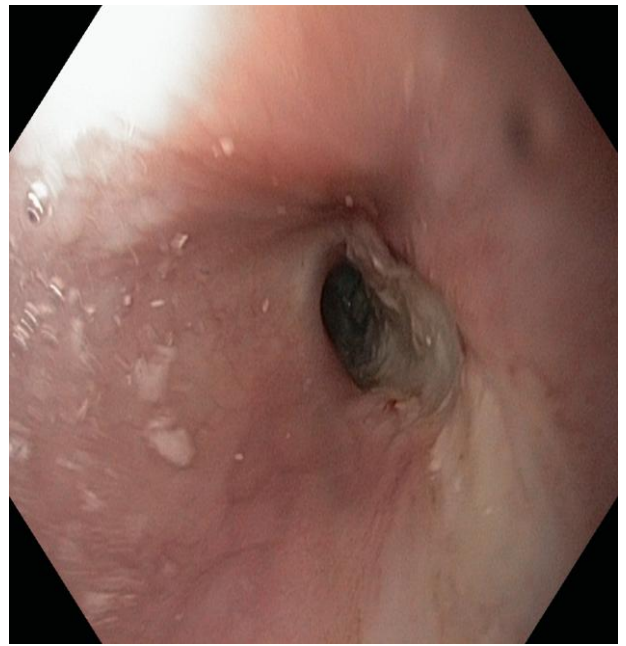


Рис. 4.27. Рак нижнегрудного отдела пищевода после НАБТ+ХТ (Эзофагоскопия в белом свете)



Рис. 4.28. Рак среднегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (Эндосонография)



Рис. 4.29. Рак среднегрудного отдела пищевода после НАБТ+ХТ (Эндосонография)



Рис. 4.30. Рак среднегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (МРТ)



Рис. 4.31. Рак среднегрудного отдела пищевода после НАБТ+ХТ (МРТ)

Объем оперативных вмешательств после индукционной ХЛТ представлен в таблице 4.20.

В большинстве случаев - 52,8% (29 из 55) после НАБТ+ХТ выполнялась операция Льюиса. При всех операциях Льюиса пищеводно-желудочный анастомоз формировался ручным способом в куполе правой плевральной полости. Также ручная техника формирования анастомоза использовалась при экстирпации пищевода с циркулярной резекцией трахеи и операциях МакКена.

Таблица 4.20.

Объем оперативных вмешательств после неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием брахитерапии

Объем операции	Количество больных, чел	%
Операция Льюиса	29	52,8
Минимальноинвазивная эзофагэктомия	14	25,5
Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия	8	14,5
Операция МакКена	3	5,4
Экстирпация пищевода с пластикой узким желудочным стеблем, циркулярной резекцией трахеи	1	1,8
Всего	55	100

У 14(25,5%) больных была выполнена минимальноинвазивная эзофагэктомия. Во всех случаях осуществлена ретростерральная пластика пищевода узким желудочным стеблем с формированием анастомоза на шее. Все анастомозы формировались аппаратным способом.

Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия была исполнена в 8(14,5%) случаях. Из них в 7 случаях была лапароскопическая мобилизация желудка с правосторонней торакотомией и формированием ручного анастомоза в куполе правой плевральной полости (операция типа Льюса). У одного больного мобилизация пищевода произведена торакоскопически, а формирование желудочного стебля выполнено из лапаротомного доступа с последующим ретростерральным проведением узкого желудочного стебля и формированием аппаратного анастомоза на шее.

Ручной пищеводно-желудочный анастомоз был сформирован в 40(72,7%) случаев. Аппаратный пищеводно-желудочный анастомоз формировался при минимальноинвазивных и гибридных операциях. Всего было сформировано 15(27,3%) аппаратных эзофагогастроанастомозов. Анастомоз в куполе правой плевральной полости локализовался у 39(70,9%) пациентов, на шее – 16(29,1%) пациентов.

Послеоперационные осложнения возникли у 20(36,3%) из 55 пациентов и в 2(3,6%) случаях закончились летальным исходом (табл. 4.21). Ведущим осложнением в послеоперационном периоде была внутрибольничная пневмония - 35% (7 из 20). Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла у одного (1,8%) из 55 больных РП, оперированных после индукционной ХЛТ с использованием брахитерапии. В этом случае РП локализовался в верхнегрудном отделе, и анастомоз был сформирован аппаратным способом на шее.

У 3(5,4%) больных возникшие осложнения потребовали повторного хирургического вмешательства.

Структура послеоперационных осложнений у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

Послеоперационное осложнение	Количество больных	%
Послеоперационная пневмония	7	35
ТЭЛА мелких ветвей артерии, инфаркт-пневмония	4	20
Послеоперационный хилоторакс	2	10
Парез голосовых связок	2	10
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	5
Послеоперационная энцефалопатия (делирий)	1	5
Перфорация мембранозной части левого главного бронха	1	5
Несостоятельность пищеводно-желудочно анастомоза *	1	5
Острая сердечно-сосудистая недостаточность *	1	5
Всего	20	100

Примечание: * - причина летального исхода

После неoadьювантной ХЛТ с использованием брахитерапии в послеоперационном периоде умерло 2(3,6%) пациента. В одном случае причиной летального исхода была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза с формированием дигестивно-трахеального свища и аспирационной пневмонии. В другом случае причиной летального исхода была острая сердечно-сосудистая недостаточность, возникшая на 4-е сутки послеоперационного периода.

Продолжительность послеоперационного периода после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ составила $23,4 \pm 1,9$ дня.

В соответствии с классификацией хирургических осложнений (по Dindo D. и соавт., 2004), были распределены больные РП, получившие НАБТ+ХТ (табл. 4.22).

Характеристика послеоперационных осложнений и причины летальных исходов у больных РП после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ (по Dindo D.и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	Количество больных, чел	Степень осложнения	Общее количество больных, чел
Послеоперационная пневмония	6	II	7
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	1	IV a	
ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии, инфаркт-пневмония	4	II	4
Парез голосовых связок	2	II	2
Послеоперационная энцефалопатия (делирий)	1	II	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	IV a	1
Послеоперационный хилоторакс	1	II	2
	1	III b	
Перфорация мембранозной части левого главного бронха	1	III b	1
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	V	1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	V	1

Примечание: II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; III b ст. – хирургическое вмешательство под общей анестезии; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного.

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли не влияла на уровень послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности (табл. 4.23).

Так после индукционной ХЛТ с брахитерапией при протяженности опухоли пищевода меньше 5см летальность составила – 2,6%, тогда как при протяженности опухоли свыше 5см летальность была 5,8% ($p>0,05$).

Таблица 4.23.

Зависимость послеоперационных осложнений у больных раком пищевода от протяженности опухоли, после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

Показатели	Протяженность опухоли		p
	≤ 5см	> 5см	
Количество больных, %	38(69,1%)	17(30,9%)	-
Послеоперационные осложнения,%	13(34,2%)	7(41,1%)	p>0,05
Послеоперационные летальные исходы,%	1(2,6%)	1(5,8%)	p>0,05
Повторные операции, %	2(5,2%)	1(5,8%)	p>0,05

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по патоморфологическим стадиям заболевания (табл. 4.24).

Таблица 4.24.

Распределение больных по стадиям заболевания после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	Количество больных, чел	%	Подстадия заболевания	Количество больных, чел	%
Полный лечебный патоморфоз	11	20,1	pT0N0M0	11	20,1
I стадия	12	21,8	IA, pT1N0M0	4	7,3
			IB, pT2N0M0	8	14,5
II стадия	19	34,6	IIA, pT3N0M0	4	7,3
			IIВ, pT1N1M0	1	1,8
			IIВ, pT2N1M0	10	18,2
			IIВ, pT0N1M0 *	4	7,3
III стадия	13	23,5	IIIA, pT4aN0M0	2	3,6
			IIIA, pT3N1M0	4	7,3
			IIIA, pT0N2M0 *	1	1,8
			IIIB, pT3N2M0	2	3,6
			IIIC, pT4aN1M0	2	3,6
			IIIC, pT4aN2M0	2	3,6

Примечание: * - полный местный регресс первичной опухоли

Больных с полным лечебным патоморфозом опухоли после НАБТ+ХТ было 11(20,1%), I ст. заболевания– 12(21,8%) пациент, II ст. – 19(34,6%) пациентов, III ст. – 13(23,5%) пациентов. Полный местный регресс первичной опухоли был диагностирован у 16(29,1%) больных.

Оценку лечебного патоморфоза после проведенной индукционной химиолучевой терапии с использованием внутрисветной брахитерапии проводили по Wu T.T. и соавт. (2007) (табл. 4.25).

Таблица 4.25.

Оценка лечебного патоморфоза опухоли после комплексного лечения рака пищевода с использованием НАБТ+ХТ (по Wu TT и соавт, 2007)

Степень ответа опухоли	Количество больных, чел	%
Полный ответ (нет опухолевых клеток, включая лимфатические узлы)	11	20,1
Умеренный ответ (1%-50% резидуальных опухолевых клеток)	11	20,1
Минимальный ответ (более 50% резидуальных опухолевых клеток)	2	3,6
Нет ответа	31	56,2
Итого	55	100

Проведение неoadъювантной химиолучевой терапии с брахитерапией позволило у 22(40,2%) из 55 больных получить полный или умеренный ответ опухоли на предоперационное лечение. В 33(59,8%) случаях рак пищевода был или малочувствителен или нечувствителен к индукционной химиолучевой терапии (рис. 4.32, 4.33).

Отдаленные результаты были оценены у 50(94,3%) из 53 пациентов, выживших после операции на пищеводе.



Рис. 4.32. Рак среднегрудного отдела пищевода до НАБТ+ХТ (МРТ)

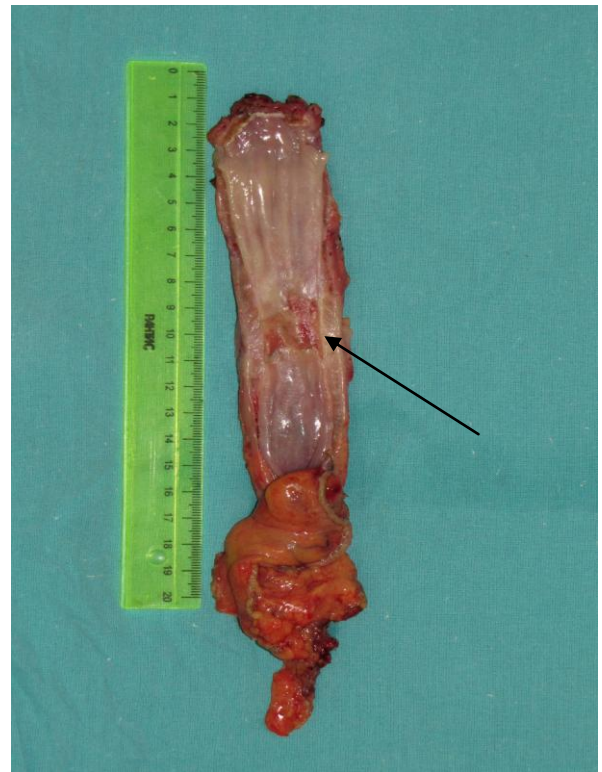


Рис. 4.33. Рак среднегрудного отдела пищевода после комплексного лечения. Полный лечебный патоморфоз опухоли (указан стрелкой). Макропрепарат

Медиана общей выживаемости составила $38 \pm 9,2$ (95CI:19,7-56,2) мес. Медиана безрецидивной выживаемости составила $34 \pm 9,1$ (95CI:16,1-51,8) мес. (рис. 4.34).

После комплексного лечения РП с применением НАБТ+ХТ рецидив заболевания был подтвержден в 18(36%) случаях из 50 пациентов, у кого были оценены отдаленные результаты. Из этих 18 случаев, локорегионарный рецидив заболевания возник у 6(33,3%) пациентов, отдаленные метастазы – у 12(66,7%) пациентов.

Однолетняя общая выживаемость составила 77,3% (41 чел.), 3-х летняя – 32% (17 чел.), 5-летняя общая выживаемость – 13,2% (7 чел.). Ожидаемая 3-х и 5-летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, составила $39 \pm 8\%$ случаев.

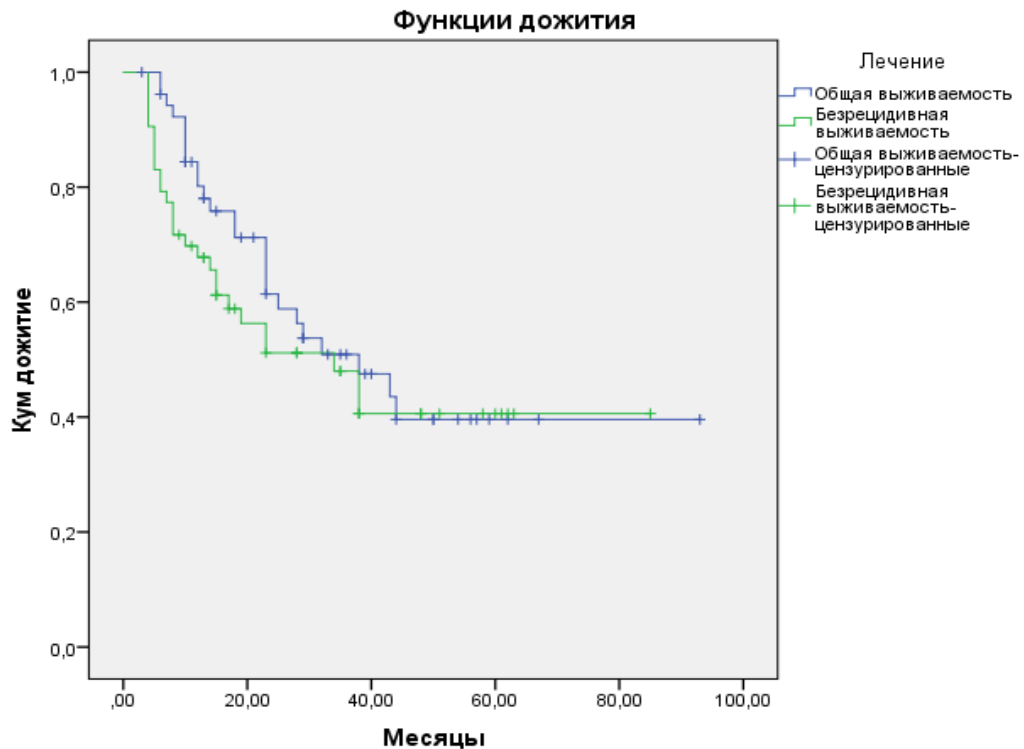


Рис. 4.34. График функций общего и безрецидивного дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

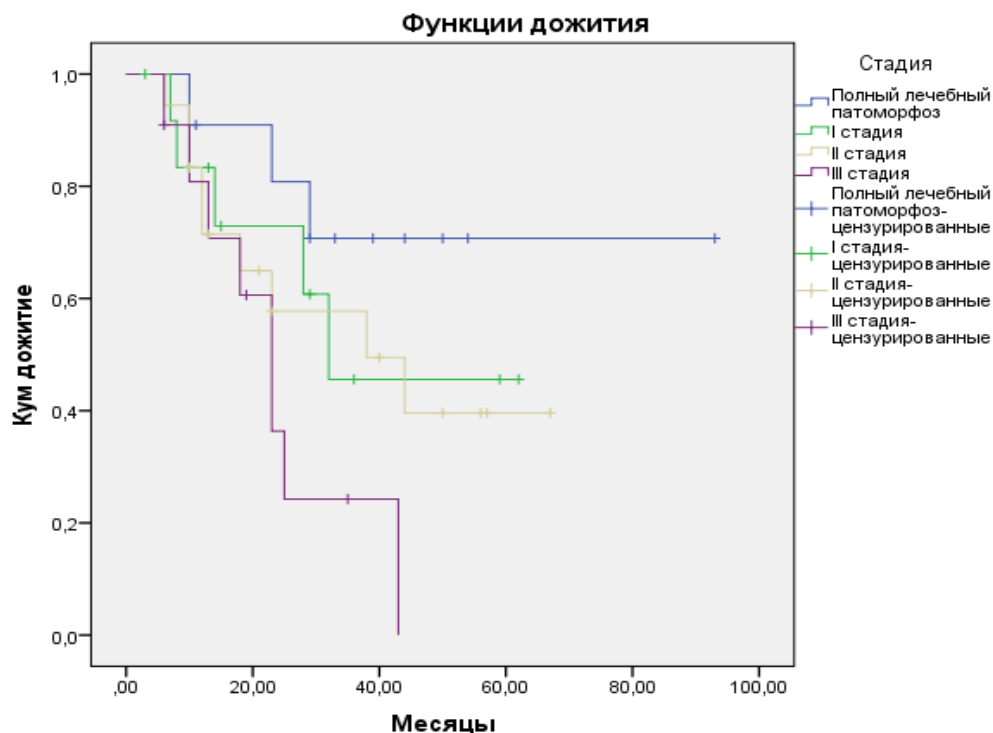
После проведенного статистического анализа была выявлена достоверная зависимость продолжительности жизни больных от стадии заболевания после НАБТ+ХТ (табл. 4.26, рис. 4.35).

Таблица 4.26.

Медианы выживаемости больных РП, в зависимости от стадии заболевания после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

Стадия заболевания	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Полный лечебный патоморфоз	Не достигнута *	-	-	-
I стадия	32,0	-	-	-
II стадия	38,0 *	15,1	8,3	67,6
III стадия	23,0*	3,3	16,4	29,5
Суммарно	38,0	9,2	19,7	56,2

Примечание: * - $p < 0,05$



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	6,542	3	0,088

Рис. 4.35. Сравнение функций дожития больных раком пищевода, в зависимости от стадии заболевания, после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

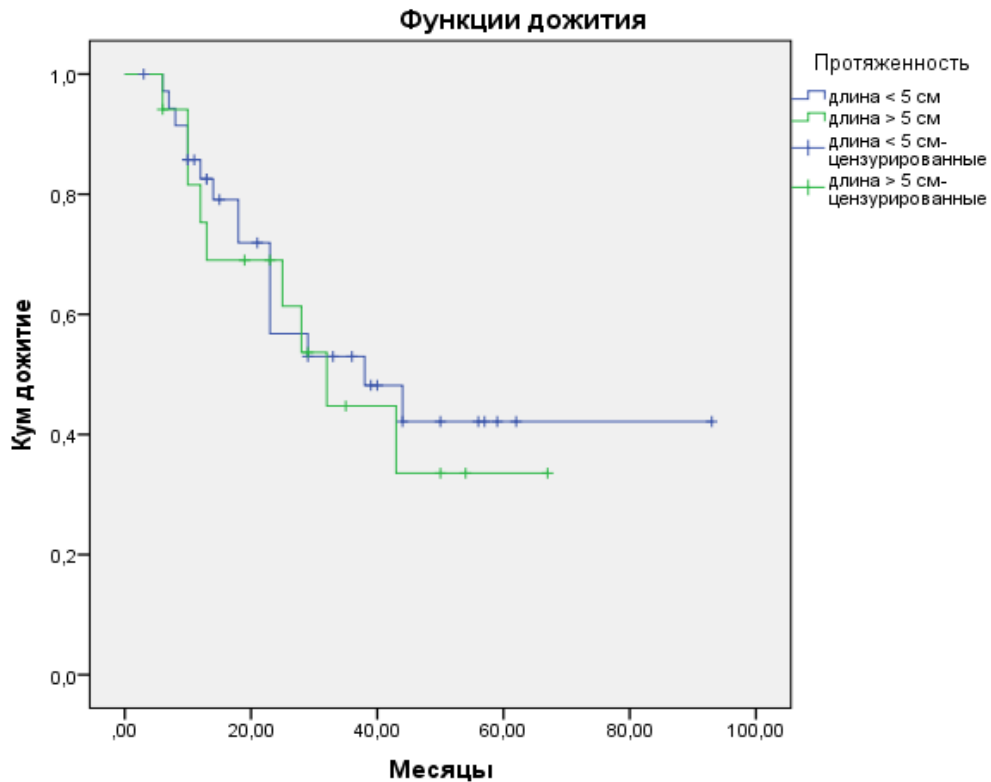
Статистический анализ показал, что различий в выживаемости между группами больных с полным лечебным патоморфозом опухоли, I и II стадиями заболевания не было.

Однако имелись значимые различия в выживаемости в группе больных с ранними стадиями заболевания (I, II стадии + группа больных с полным лечебным патоморфозом) и группой больных с III стадией заболевания.

Так медиана общей выживаемости в группе ранних стадий заболевания и полного лечебного патоморфоза опухоли составила 44 месяца, а в группе с

III стадией заболевания – только 23 месяца (Log Rank (Mantel-Cox): Хи-квадрат-4,919; Ст.Св.-1; $p=0,027$).

При статистическом анализе зависимости медианы общей выживаемости от протяженности опухоли после применения неoadьювантной ХЛТ с брахитерапией были получены следующие данные (рисунок 4.36).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.Св.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,152	1	0,697

Рис. 4.36. Сравнения функции дожития больных раком пищевода, в зависимости от протяженности опухоли, после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ

При протяженности опухоли свыше 5 см, медиана общей выживаемости составила $32 \pm 5,7$ (95CI:20,7-43,2) мес., а при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана общей выживаемости была $38 \pm 13,9$ (95CI:1-105) мес. Данные

показатели не имели статистически значимых различий ($p=0,697$), что свидетельствует об отсутствии зависимости продолжительности жизни от протяженности опухоли после комплексного лечения РП с использованием неoadъювантной ХЛТ с брахитерапией.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО И ТОЛЬКО ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

5.1. Непосредственные результаты комплексного и только хирургического метода лечения рака пищевода

С 1996 по 2015 год комплексное или только хирургическое лечение РП проведено 182 пациентам. Средний возраст больных составил $59,4 \pm 1,2$ года. В абсолютном большинстве случаев - 91,7% (167 из 182) морфологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на 3 группы. В первую группу вошли больные, получившие только хирургическое лечение РП («Хирургия» - ретроспективно-проспективное исследование). Во вторую группу вошли больные, получившие комплексное лечение РП с неоадьювантной ХЛТ и использованием ДЛТ («НАДЛТ+ХТ» - проспективное исследование). В третью группу вошли больные, получившие комплексное лечение РП с неоадьювантной ХЛТ и внутрипросветной брахитерапией («НАБТ+ХТ» - проспективное исследование).

Основные характеристики анализируемых групп больных представлены в таблице 5.1.

По полу, возрасту, наличию коморбидных противопоказаний группы больных были сопоставимы ($p > 0,05$).

Количество больных с клинически выявленными N(+) лимфатическими узлами в группе «Хирургия» было 35 (40,6%), что было достоверно меньше, чем количество больных с N(+) лимфатическими узлами в группах «НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ» (31(83,7%) и 43(72,8%); соответственно, $p < 0,05$). Различия в количестве больных с клинически выявленными N(+) лимфатическими узлами в группах комплексного лечения были статистически недостоверны ($p > 0,05$). В исследование не были включены больные с

признаками отдаленного метастазирования РП на момент начала исследования.

Таблица 5.1.

Основные характеристики групп больных раком пищевода, получивших комплексное или только хирургическое лечение

Показатели	«Хирургия»	«НАДЛТ+ХТ»	«НАБТ+ХТ»	p
Количество больных, чел	86	37	59	-
Средний возраст, лет	59,9±1,1	60,4±1,4	58±1,2	p>0,05
Мужчин, %	67(77,9%)	33(89,2%)	46(78%)	p>0,05
Женщин, %	19(22,1%)	4(10,8%)	13(22%)	p>0,05
Плоскоклеточный рак, %	77(89,6%)	35(94,5%)	55(93,2%)	p>0,05
Больные с N(+) лимфатическими узлами, %	35(40,6%)*	31(83,7%)	43(72,8%)	*p<0,05
Коморбидные противопоказания, %	33(38,3%)	15(40,5%)	21(35,5%)	p>0,05

Преимущественной локализацией опухоли был среднегрудной отдел пищевода (табл. 5.2). В группе «НАДЛТ+ХТ» по сравнению с другими группами было больше пациентов с раком верхнегрудного отдела пищевода. Это объяснялось трудностями только хирургического лечения РП данной локализации и отсутствием данных об эффективности брахитерапии в комплексном лечении РП на момент проспективного исследования.

По данным рентгеноскопии и эзофагоскопии общая величина протяженности опухоли в сравниваемых группах была сопоставима. Средняя протяженность опухоли по данным рентгеноскопии составила 6 см, и она была на 1 см больше, чем при измерении во время эзофагоскопии.

В группе «НАБТ+ХТ» и группе «НАДЛТ+ХТ» по сравнению с группой «Хирургия» было больше больных с протяженностью опухоли свыше 5 см, что так же, как и наличие N(+) лимфатических узлов объясняло необходимость комплексного подхода в лечение РП.

Локализация и протяженность опухоли в группах больных РП, получивших комплексное или только хирургическое лечение

Показатели	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=37)	«НАБТ+ХТ» (n=59)	p
Верхнегрудной отдел пищевода	4(4,6%)	9(24,4%)*	6(10,1%)	*p<0,05
Среднегрудной отдел пищевода	53(61,7%)*	16(43,2%)	29(49,2%)	*p<0,05
Нижнегрудной отдел пищевода	29(33,7%)	12(32,4%)	24(40,7%)	p>0,05
Протяженность опухоли, см (эзофагоскопия)	4,4±0,2	6,1±0,4	5,6±0,2	p>0,05
Протяженность опухоли, см (рентгеноскопия)	5,7±0,3	6,5±0,3	6,6±0,2	p>0,05
Протяженность опухоли ≤ 5см, чел., % (рентгеноскопия)	39(45,3%)*	9(24,3%)	12(20,3%)	*p<0,05
Протяженность опухоли > 5см, чел., % (рентгеноскопия)	47(54,7%)*	28(75,7%)	47(79,7%)	*p<0,05

Соотношение количества больных в зависимости от протяженности опухоли в группах комплексного лечения с использованием неoadъювантной ХЛТ было сопоставимо (p>0,05).

После проведенного обследования, перед началом лечения, больные были распределены по клиническим стадиям заболевания (табл.5.3).

Количество больных с I и III стадиями заболевания в группе только хирургического лечения РП («Хирургия») имело достоверно значимые различия по сравнению с аналогичными группами больных, получивших комплексное лечение РП («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») (p<0,05).

Различия в распределении больных по клиническим стадиям заболевания в группах комплексного лечения были статистически недостоверны (p>0,05).

Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания, получивших комплексное или только хирургическое лечение (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=37)	«НАБТ+ХТ» (n=59)	p
I стадия	32(37,2%)*	0	1(1,7%)	*p<0,05
II стадия	22(25,6%)	9(24,3%)	16(27,1%)	p>0,05
III стадия	32(37,2%)*	28(75,7%)	42(71,2%)	*p<0,05

Таким образом, в группе «Хирургия» было достоверно больше больных с ранними (I и II стадия) стадиями РП, чем в группах комплексного лечения.

Также в группе только хирургического лечения было статистически значимо больше больных с протяженностью опухоли меньше 5сантиметров. Группы комплексного лечения («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») были сопоставимы и не имели статистически значимых различий по протяженности опухоли и клинической стадии заболевания.

Перед началом индукционной ХЛТ части больным проводилась аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода, направленная на купирование симптомов дисфагии. Всего требовалось 4-5 сеансов АПР с интервалами их выполнения через 4 дня. Количество таких больных в группе «НАБТ+ХТ» было значительно больше, что объяснялось необходимостью доставки пищеводного аппликатора для проведения внутрипросветной брахитерапии.

Непосредственные результаты неоадьювантной ХЛТ у больных РП представлены в таблице 5.4.

Уровень осложнений, связанных с проведением НАДЛТ+ХТ по сравнению с НАБТ+ХТ был статистически значимо выше (56,7% vs 38,9%, соответственно; p<0,05).

Непосредственные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком пищевода

Показатели	«НАДЛТ+ХТ» (n=37)	«НАБТ+ХТ» (n=59)	p
Аргонплазменная реканализация, чел., %	16(43,2%)	40(67,8%)	p<0,05
Осложнения, чел., %	21(56,7%)	23(38,9%)	p<0,05
Незавершенность лечения, %	5(13,5%)	3(5,1%)	p>0,05
Летальность, %	2(7,4%)	-	p>0,05
Прогрессирование заболевания, чел., %	2(5,4%)	1(1,7%)	p>0,05
Всего выбывших из исследования, чел., %	7(18,9%)	4(6,7%)	p<0,05

Общее количество пациентов, для кого проведенная ХЛТ с неoadьювантной целью стала окончательной, без хирургического этапа лечения, в сравниваемых группах также имело статистически значимые различия. Так в группе «НАДЛТ+ХТ» общее количество выбывших больных из проспективного исследования составило 7(18,9%) пациентов, в то время как в группе «НАБТ+ХТ» только 4(6,7%) пациента (p<0,05).

Проведенная неoadьювантная ХЛТ позволила значительно уменьшить протяженность опухоли у больных РП, не выбывших из исследования (табл. 5.5).

Индукционная химиолучевая терапия более чем в 3 раза увеличила количество больных, у кого опухоль пищевода стала меньше 5 см.

Достоверных различий зависимости уменьшения протяженности опухоли от метода комплексного лечения (НАДЛТ+ХТ или НАБТ+ХТ) выявлено не было. Однако длительность восстановительного периода перед операцией у больных, получивших НАБТ+ХТ, была значительно короче, чем у больных в группе НАДЛТ+ХТ (48,8 сут. vs 63,5 сут.; p<0,05).

Таблица 5.5.

Влияние неoadьювантной химиолучевой терапии на протяженность опухоли пищевода (по данным рентгеноскопии)

Показатели	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
Протяженность опухоли ≤ 5см до ХЛТ, чел., %	39(45,3%)*	7(23,3%)	11(20%)	*p<0,05
Протяженность опухоли ≤ 5см после ХЛТ, чел., %	39(45,3%)* ХЛТ не проводилась	23(76,7%)	38(69,1%)	*p<0,05
Средняя протяженность опухоли, см	5,7±0,3*	4,1±0,3	4,6±0,3	*p<0,05

После неoadьювантной ХЛТ выполнялся хирургический этап комплексного лечения РП (табл. 5.6).

Таблица 5.6.

Объем оперативных вмешательств у больных раком пищевода

Операция	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)
Операция Льюиса, чел.,%	56(65,2%)	8(26,6%)	29(52,8%)
Минимальноинвазивная эзофагэктомия, чел.,%	13(15,1%)	13(43,6%)	14(25,5%)
Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия, чел.,%	12(13,9%)	5(16,6%)	8(14,5%)
Операция МакКена, чел.,%	5(5,8%)	1(3,3%)	3(5,4%)
Экстирпация пищевода с циркулярной резекцией трахеи	-	1(3,3%)	1(1,8%)
Экстирпация пищевода с транстрахеальным формированием анастомоза, чел.,%	-	2(6,6%)	-

Объем оперативного лечения определялся локализацией опухоли, вовлечением соседних органов, а также традициями клиники,

существовавшими во время проведения ретроспективного и проспективного исследований.

Непосредственные результаты хирургического этапа лечения больных РП представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7.

Непосредственные результаты хирургического этапа лечения рака пищевода

Показатели	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
Послеоперационные осложнения, чел., %	44(51,1%)	16(53,3%)	19(34,5%)*	*p<0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	6(6,9%)	6(20%)*	1(1,8%)	*p<0,05
Повторные операции, чел., %	13(15,1%)	7(23,3%)	3(5,4%)*	*p<0,05
Летальные исходы, чел., %	11(12,8%)	5(16,6%)	2(3,6%)*	*p<0,05
Послеоперационный период, сут	25,3±2,1	24±1,9	23,4±1,9	p>0,05

Уровень послеоперационных осложнений в группе «Хирургия» был высок и не отличался от уровня осложнений в группе «НАДЛТ+ХТ» (51,1% vs 53,3%, соответственно; p>0,05). Количество послеоперационных осложнений в группе «НАБТ+ХТ» было достоверно меньше и составило 34,5% (p<0,05).

Количество несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза в группе «НАДЛТ+ХТ» было значительно больше, чем в группе «Хирургия» (20% vs 6,9%, соответственно; p<0,05). Уровень несостоятельств эзофагогастроанастомоза в группе «Хирургия» и «НАБТ+ХТ» статистически значимо не отличался (6,9% vs 1,8%, соответственно; p>0,05).

После НАБТ+ХТ количество повторных операций, связанных с развившимися осложнениями в послеоперационном периоде, также было меньше по сравнению с группой «Хирургия» и группой «НАДЛТ+ХТ» (5,4% vs 15,1% и 23,3%, соответственно; p<0,05).

Наибольшее количество летальных исходов было в группе «НАДЛТ+ХТ», а наименьшее - в группе «НАБТ+ХТ» (16,6% vs 3,6%, соответственно; $p < 0,05$).

Уровень послеоперационной летальности в группе «Хирургия» также был высоким и составил 12,8% от всех случаев. Основной причиной послеоперационной летальности в группе «Хирургия» была несостоятельность анастомоза (29% от всех случаев).

Главной причиной летальных исходов в группе «НАДЛТ+ХТ» была несостоятельность анастомоза (80% всех случаев).

В группе «НАБТ+ХТ» летальный исход наступил только в двух случаях (несостоятельность анастомоза и острая сердечно-сосудистая недостаточность)

В соответствии с классификацией хирургических осложнений, предложенной Dindo D. и соавт. (2004), основанной на оценке тяжести осложнений в зависимости от требуемого метода лечения, были распределены больные РП, получившие только хирургическое и комплексное лечение (табл. 5.8).

Наибольшее количество «тяжелых» осложнений, связанных с повторными операциями под общей анестезией или пребыванием в реанимационном отделении было в группе «Хирургия», а наименьшее количество в группе «НАБТ+ХТ» (34,8% vs 9%, соответственно; $p < 0,05$).

Доминирующим послеоперационным осложнением в группе больных «Хирургия» было развитие послеоперационной пневмонии (в 31% случаев всех осложнений).

В группе больных «НАБТ+ХТ» послеоперационная пневмония также была основным послеоперационным осложнением (в 37,7% случаев всех осложнений).

Ведущим послеоперационным осложнением в группе «НАДЛТ+ХТ» была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (в 37% случаев

всех осложнений). Высокий уровень несостоятельности анастомоза, вероятно, обусловлен предшествующей ДЛТ, которая негативно влияла на заживление анастомоза.

Таблица 5.8.

Характеристика послеоперационных осложнений у больных раком пищевода, после только хирургического или комплексного лечения (по Dindo D.и соавт., 2004)

Степень осложнения	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
I, чел., %	2(2,3%)	-	-	p>0,05
II, чел., %	12(14%)	5(16,6%)	14(25,4%)*	*p<0,05
III а, чел., %	-	4(13,3%)	-	p<0,05
«Легкие» осложнения, чел., % (I+II+IIIа степень)	14(16,3%)*	9(30%)	14(25,4%)	*p<0,05
III б, чел., %	9(10,4%)	2(6,6%)	1(1,8%)*	*p<0,05
IV а, чел., %	10(11,6%)	-	2(3,6%)	p>0,05
V, чел., %	11(12,8%)	5(16,6%)	2(3,6%)*	*p<0,05
«Тяжелые» осложнения, чел., % (III б+IV а+V степень)	30(34,8%)	7(23,6%)	5(9%)*	*p<0,05

Примечание: I ст.- легкое отклонение от стандартного течения послеоперационного периода; II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; IIIа ст. – хирургическое вмешательство без общей анестезии; IIIб ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVа ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного.

При анализе зависимости непосредственных результатов лечения от протяженности опухоли пищевода было установлено, что в группе «Хирургия» достоверно увеличивался уровень послеоперационных осложнений и летальности у больных с протяженностью опухоли свыше 5 см (табл. 5.9).

Такая же зависимость наблюдалась и в группе «НАДЛТ+ХТ». Увеличения уровня послеоперационных осложнений было связано с возросшим количеством повторных операций.

В группе «НАБТ+ХТ» статистически значимой зависимости количества осложнений и летальности от протяженности опухоли после проведенного неoadьювантного лечения, выявлено не было.

Длительность послеоперационного периода в сравниваемых группах составила 24 суток и не имела значимых различий.

Таблица 5.9.

Сравнительная характеристика результатов комплексного и хирургического лечения в зависимости от протяженности опухоли пищевода

Показатели	«Хирургия» (n=86)		«НАДЛТ+ХТ» (n=30)		«НАБТ+ХТ» (n=55)	
	Протяженность опухоли					
	≤5см (n=39)	>5см (n=47)	≤5см (n=23)	>5см (n=7)	≤5см (n=38)	>5см (n=17)
Осложнения, чел., %	16 (41%)	28 (59,5%)*	10 (43,4%)	6 (85,7%)*	13 (34,2%)	6 (35,2%)**
Летальность, чел., %	2 (5,1%)	9 (19,1%)*	1 (4,3%)	4 (57,1%)*	1 (2,6%)	1 (5,8%)**
Повторные операции, чел., %	5 (12,8%)	8 (17%)**	5 (13%)	4 (57,1%)*	2 (5,2%)	0**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p > 0,05$

После патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (табл. 5.10).

В результате проведенной неoadьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ (группа «НАДЛТ+ХТ») в 26,6% случаев отмечен полный лечебный патоморфоз опухоли пищевода, а в группе неoadьювантного химиолучевого лечения с использованием брахитерапии (группа «НАБТ+ХТ») полный лечебный патоморфоз опухоли подтвержден в 20,1% случаев (разница статистически недостоверна, $p > 0,05$).

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания после проведенного лечения (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия TNM (7- TNM,2009)	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
Полный лечебный патоморфоз	-	8(26,6%)	11(20,1%)	p>0,05
I стадия	32(37,2%)	7(23,4%)	12(21,8%)	p>0,05
II стадия	22(25,6%)	6(20%)	19(34,6%)	p>0,05
III стадия	32(37,2%)	9(30%)	13(23,5%)	p>0,05

Таким образом, после проведенной индукционной ХЛТ, в 20-26% случаев произошла миграция стадии заболевания в сторону ее уменьшения («down staging») в группах комплексного лечения РП. Распределение по остальным стадиям заболевания в анализируемых группах было сопоставимо.

Лечебный патоморфоз опухоли различной степени выраженности, оцененный по Wu Т.Т. и соавт., 2007, был отмечен у 19(63,2%) больных в группе «НАДЛТ+ХТ» и у 24(43,8%) больных в группе «НАБТ+ХТ». Полученные различия в уровне лечебного патоморфоза опухоли были статистически значимы (p<0,05).

5.2. Отдаленные результаты комплексного и только хирургического метода лечения рака пищевода

В ходе проведенного ретроспективного и проспективного исследований были изучены отдаленные результаты лечения в сравниваемых группах (табл. 5.11).

При анализе полученных данных было установлено, что в группе больных, получавших неoadъювантную ХЛТ с брахитерапией (НАБТ+ХТ), медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения («Хирургия») рака пищевода (38 мес.

vs 26 мес., соответственно; LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 4,086; Ст.СВ.-1; $p=0,043$) (рис.5.1).

Таблица 5.11.

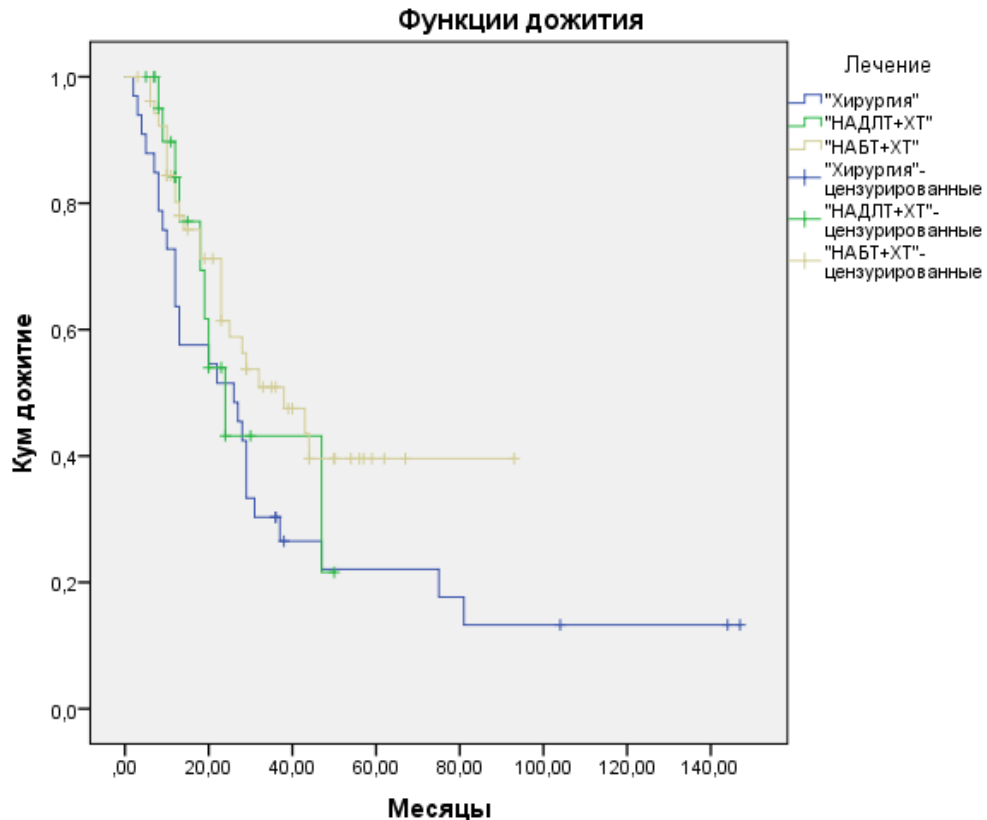
Отдаленные результаты лечения больных РП после комплексного или только хирургического лечения

Показатели	«Хирургия» (n=55)	«НАДЛТ+ХТ» (n=23)	«НАБТ+ХТ» (n=50)	p
Медиана общей выживаемости, мес,	26±5,6 95CI:14,8-37,1	24±3,8 95CI:16,3-31,6	38±9,2* 95CI:19,7-56,2	* $p<0,05$
1-летняя выживаемость, чел., %	36(65,4%)	13(56,5%)*	41(77,3%)	* $p<0,05$
3-летняя выживаемость, чел., %	12(21,8%)	3(13%)*	17(32%)	* $p<0,05$
5-летняя выживаемость, чел., %	5(9,1%)	Не достигнута	7(13,2%)	$p>0,05$
Актuariальная 5-летняя выживаемость, чел., %	23±8%	Не достигнута	39±8%	$p<0,05$

Примечание: 95CI - 95% доверительный интервал

При анализе полученных данных было установлено, что статистически значимых различий в медиане общей выживаемости у больных группы «Хирургия» и группы «НАДЛТ+ХТ» нет (26 мес. vs 24 мес., соответственно; LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,521; Ст.СВ.-2; $p=0,137$).

Также не было различий в медиане общей выживаемости у больных групп комплексного лечения («НАДЛТ+ХТ» - 24 мес. vs «НАБТ+ХТ» - 38 мес., соответственно; LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,442; Ст.СВ.-1; $p=0,506$).



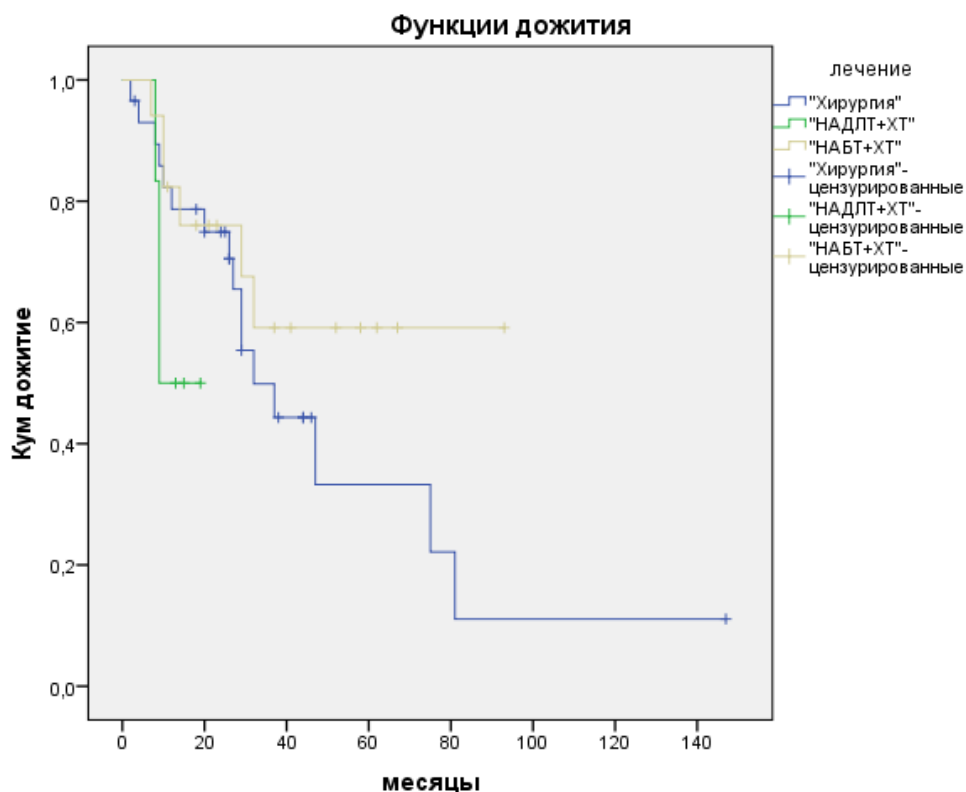
Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,086	1	0,043

Рис. 5.1. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после различных методов комплексного или только хирургического лечения

При анализе результатов отдаленной выживаемости в зависимости от клинической стадии заболевания, поставленной перед началом лечения, были получены следующие результаты. Так у больных ранними (I и II) стадиями заболевания РП комплексный метод лечения не улучшал отдаленные результаты.

Медианы общей выживаемости у больных с клиническими ранними стадиями РП не имели статистически значимых различий, связанных с методом лечения ($p=0,139$) (рис. 5.2, табл. 5.12).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	3,952	2	0,139

Рис. 5.2. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клиническими ранними (I и II) стадиями после различных методов комплексного или только хирургического лечения

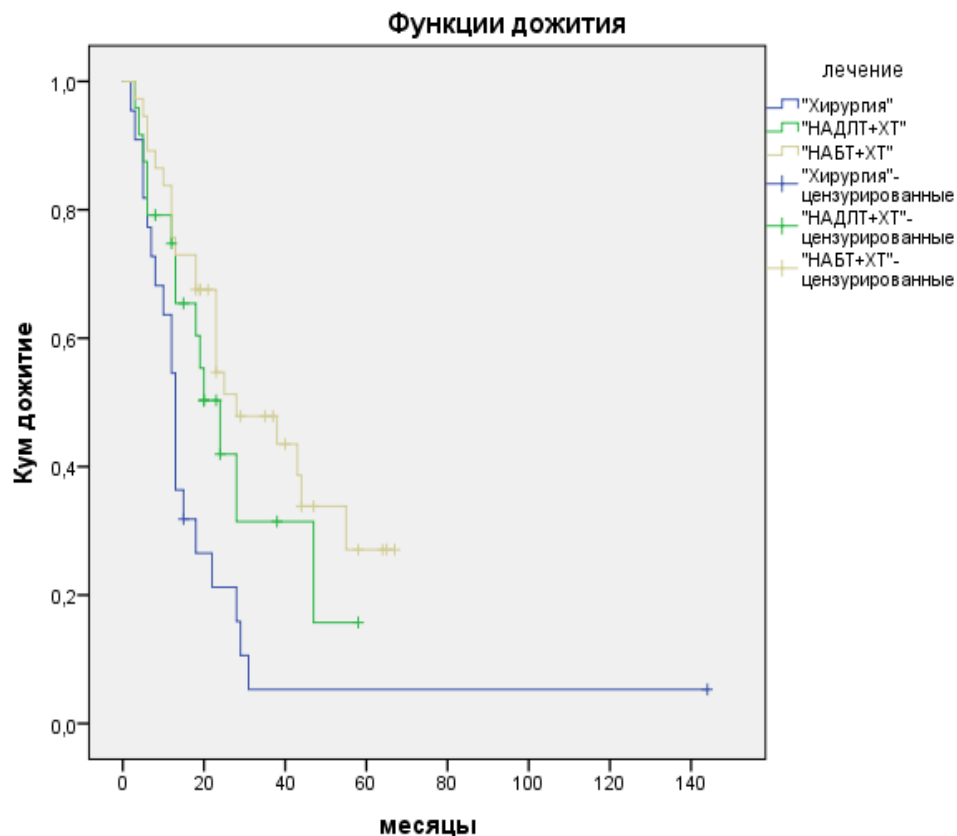
Таблица 5.12.

Медианы общей выживаемости больных с клинической I –II стадией заболевания РП, в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Хирургия»	32,0	7,7	16,8	47,1
«НАДЛТ+ХТ»	9	-	-	-
«НАБТ+ХТ»	Не достигнута	-	-	-
Суммарно	37,0	9,9	17,4	56,5

Однако у больных с клинической III стадией заболевания РП, избранный метод лечения имел существенное значение, а полученные результаты имели значимые различия ($p=0,003$).

Только хирургический метод лечения («Хирургия») в данной группе сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости, который составил всего 13 месяцев (рис. 5.3).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	11,47	2	0,003

Рис. 5.3. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клинической III стадией после различных методов комплексного или только хирургического лечения

Использование неoadьювантной ХЛТ с ДЛТ («НАДЛТ+ХТ») позволило увеличить медиану общей выживаемости у больных с клинической III стадией заболевания РП до 24 мес., а при использовании ХЛТ с брахитерапией в неoadьювантном режиме – до 28 мес. (табл. 5.13).

Таблица 5.13 .

Медианы общей выживаемости больных с клинической III стадией заболевания РП, в зависимости от вида лечения

Метод лечения	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Хирургия»	13,0	1,1	10,7	15,2
«НАДЛТ+ХТ»	24,0	4,4	15,3	32,6
«НАБТ+ХТ»	28,0	7,2	13,8	42,1
Суммарно	23,0	2,9	17,2	28,7

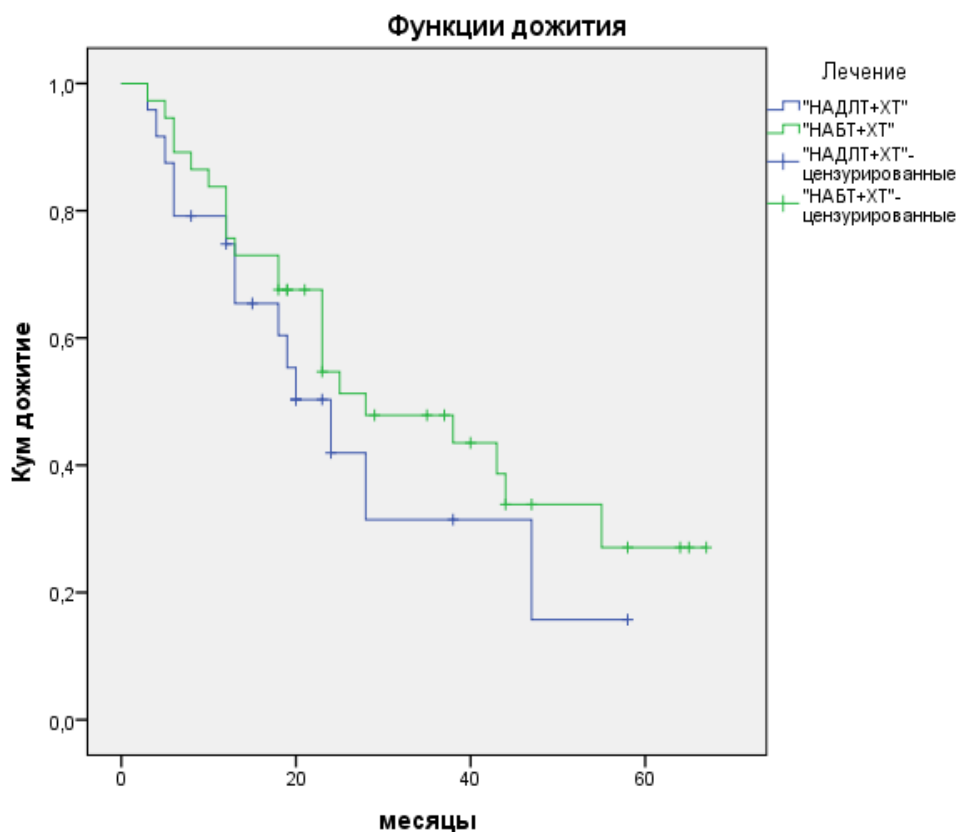
При оценке влияния метода облучения (ДЛТ или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с клинической III стадией заболевания РП, достоверных различий получено не было ($p=0,311$).

Данный факт подтвердил отсутствие преимуществ различных видов облучения, влияющих на отдаленные результаты лечения (табл. 5.14, рис. 5.4).

Таблица 5.14

Медианы общей выживаемости больных с клинической III стадией заболевания РП после различных методов комплексного лечения

Метод лечения	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«НАДЛТ+ХТ»	24,0	4,4	15,3	32,6
«НАБТ+ХТ»	28,0	7,2	13,8	42,1
Суммарно	25,0	3,0	19,1	30,8



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,027	1	0,311

Рис. 5.4. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клинической III стадией после различных методов комплексного лечения

Таким образом, на ранних стадиях заболевания РП, применение, как ДЛТ, так и брахитерапии в неoadьювантном режиме не имело преимуществ перед только хирургическим методом лечения.

У больных с клинической III стадией заболевания РП, использование комплексного лечения существенно увеличивает медиану общей выживаемости, а проводимая ДЛТ не имеет преимуществ перед брахитерапией.

Результаты безрецидивной выживаемости больных РП после только хирургического и различных видов комплексного лечения представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15

Медианы безрецидивной выживаемости больных раком пищевода после различных методов комплексного лечения

Метод лечения	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Хирургия»	19	9,1	7,9	34,1
«НАДЛТ+ХТ»	20	3,4	13,2	26,7
«НАБТ+ХТ»	34	9,1	16,1	51,8

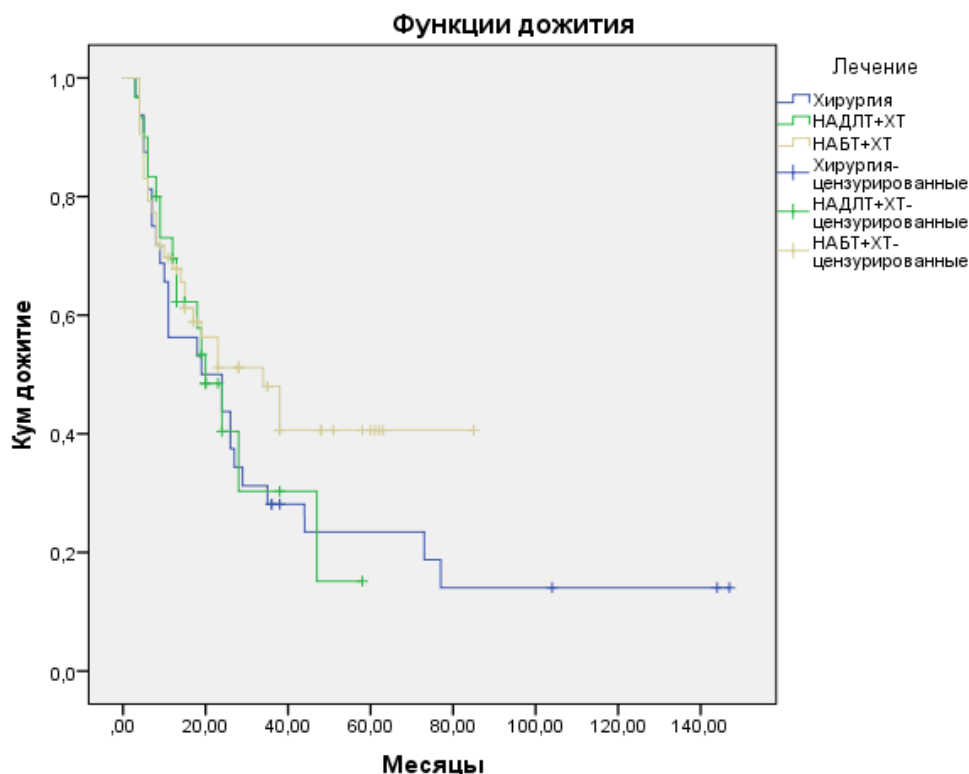
При оценке частоты возникновения локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов, было установлено, что при комплексном лечении РП чаще возникало прогрессирование заболевания, связанное с отдаленным метастазированием, в то время как после только хирургического заболевания доминировали локорегионарные рецидивы заболевания (табл. 5.16).

Таблица 5.16.

Зависимость частоты прогрессирования рака пищевода от метода лечения

Вид прогрессирования рака пищевода	«Хирургия» (n=55)	«НАДЛТ+ХТ» (n=23)	«НАБТ+ХТ» (n=24)	p
Локорегионарный рецидив	13(54,1%)*	2(25%)	6(33,3%)	*p<0,05
Отдаленные метастазы	11(45,9%)*	6(75%)	12(66,7%)	*p<0,05
Всего	24(100%)	8(100%)	18(100%)	-

Статистически значимых различий в медианах возникновения рецидива заболевания, связанных с проведенным лечением, выявлено не было ($p=0,389$) (рис. 5.5).



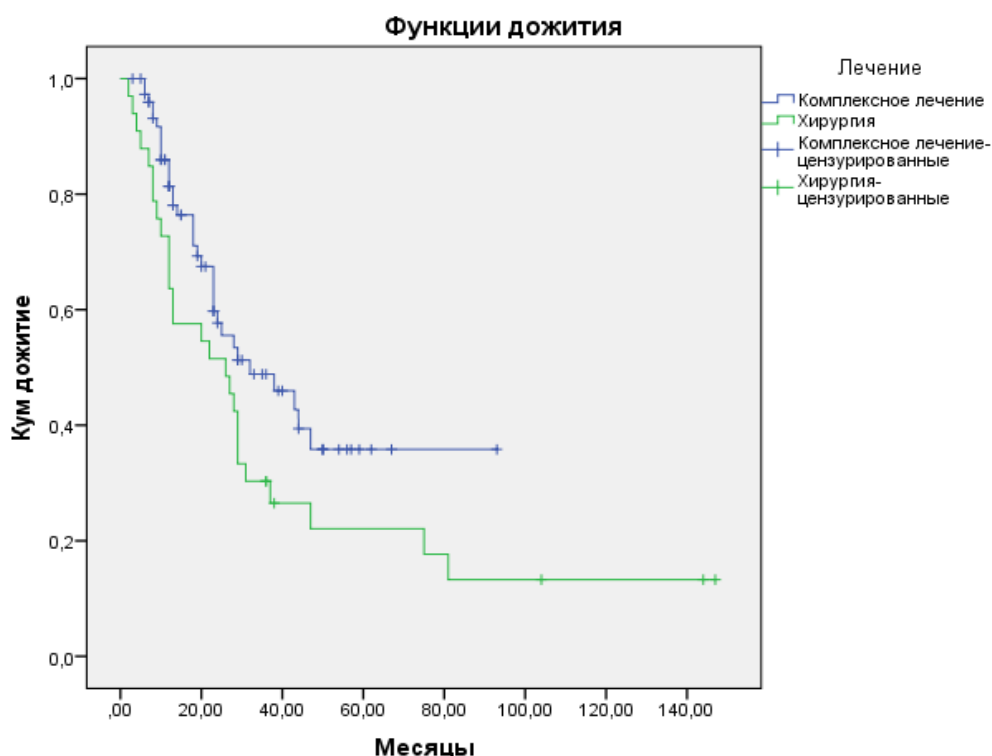
Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,889	2	0,389

Рис. 5.5. Сравнение функций безрецидивного дожития у больных раком пищевода после различных методов комплексного или только хирургического лечения

При сравнении отдаленных результатов применения комплексного метода лечения РП («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») и только хирургического метода была выявлена отчетливая тенденция улучшения результатов, связанная с использованием тримодального подхода (медиана общей выживаемости: 32 мес. vs 26 мес., соответственно; LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 3,646; Ст.СВ.-1; $p=0,056$) (табл. 5.17).

На рисунке 5.6. представлены функции дожития больных РП после комплексного («НАДЛТ+ХТ и НАБТ+ХТ») и только хирургического лечения.



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	3,646	1	0,056

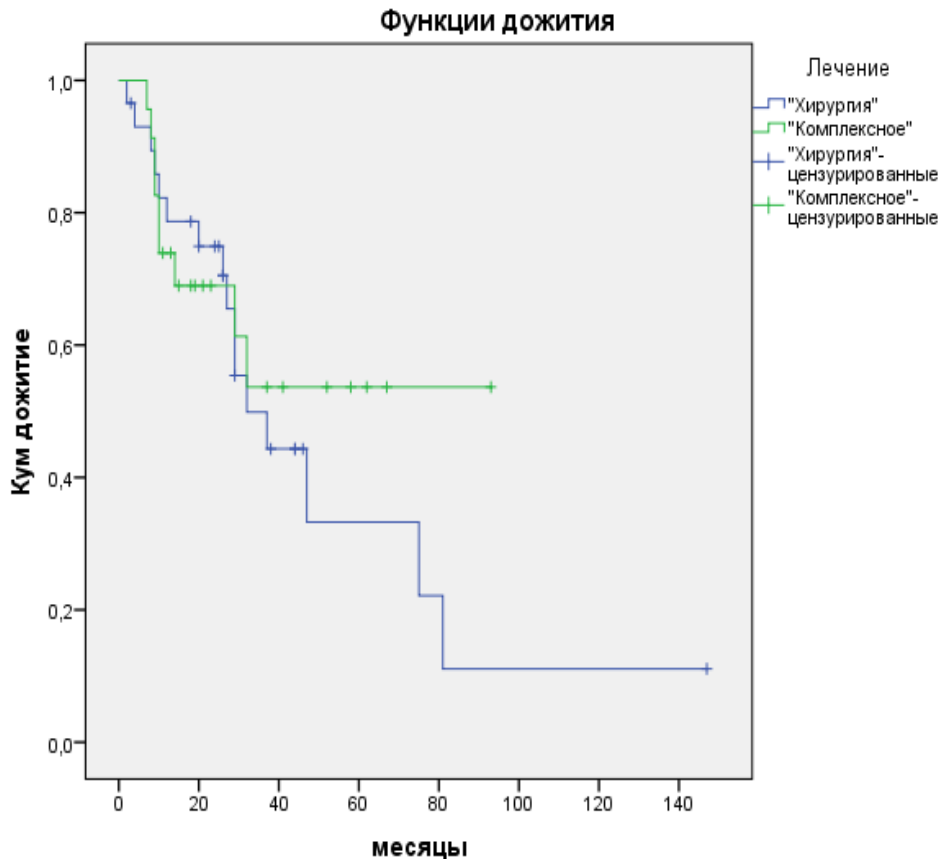
Рис. 5.6. Сравнение функций дожития больных РП после различных методов комплексного и только хирургического лечения

Таблица 5.17.

Медианы общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Медиана, мес			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Комплексное лечение»	32	9,5	13,2	50,7
«Хирургия»	26	5,6	14,8	37,1

На клинических ранних стадиях (I и II) заболевания РП комплексное лечение с использованием ДЛТ и брахитерапии в неoadьювантном химиолучевом режиме («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») не имело преимуществ перед только хирургическим методом лечения (рис. 5.7, табл. 5.18).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,423	1	0,515

Рис. 5.7. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клиническими ранними (I и II) стадиями после различных методов лечения

Таблица 5.18

Медианы общей выживаемости больных с клинической I –II стадией заболевания РП, в зависимости от метода лечения

Метод лечения	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Хирургия»	32,0	7,7	16,8	47,1
«Комплексное лечение»	Не достигнута	-	-	-
Суммарно	37,0	9,9	17,4	56,5

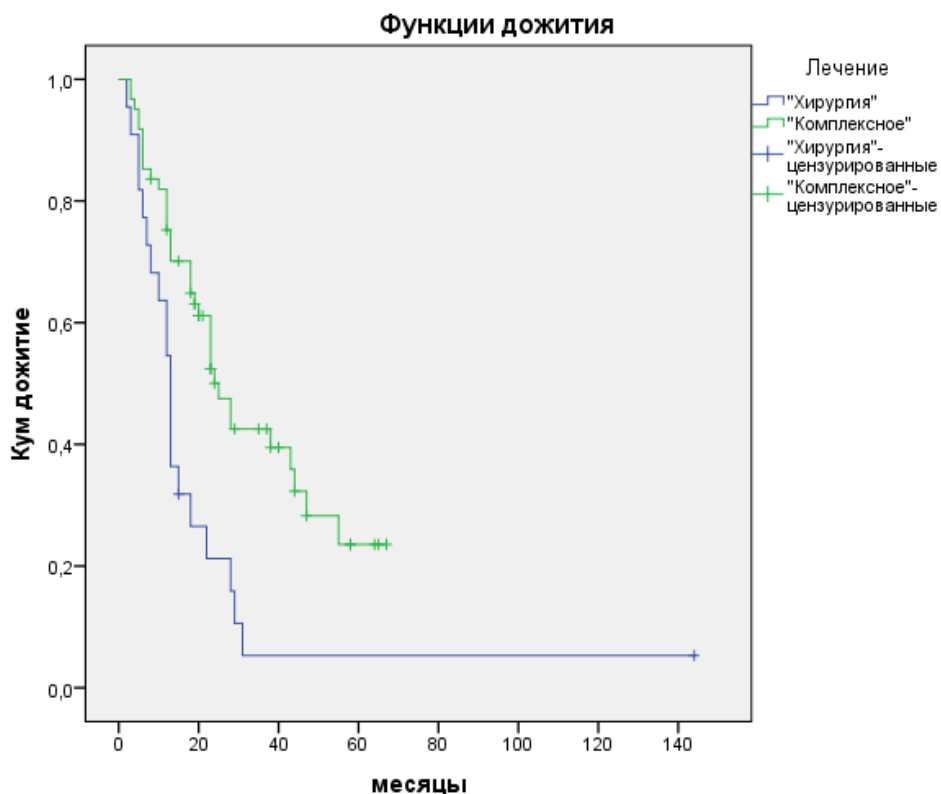
Комплексное лечение РП у больных с клинической III стадией заболевания позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения (табл. 5.19).

Таблица 5.19

Медианы общей выживаемости больных с клинической III стадией заболевания РП, в зависимости от метода лечения

Стадия заболевания	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
«Хирургия»	13,0	1,1	10,7	15,2
Комплексное лечение	25,0	3,0	19,1	30,8
Суммарно	23,0	2,9	17,2	28,7

Использование ДЛТ или брахитерапии в неoadьювантном химиолучевом режиме у больных с клинической III стадией заболевания позволило достичь медианы общей выживаемости в 25 мес. по сравнению с только хирургическим методом лечения, при котором медиана общей выживаемости составляла всего 13 мес. ($p=0,001$) (рис.5.8).



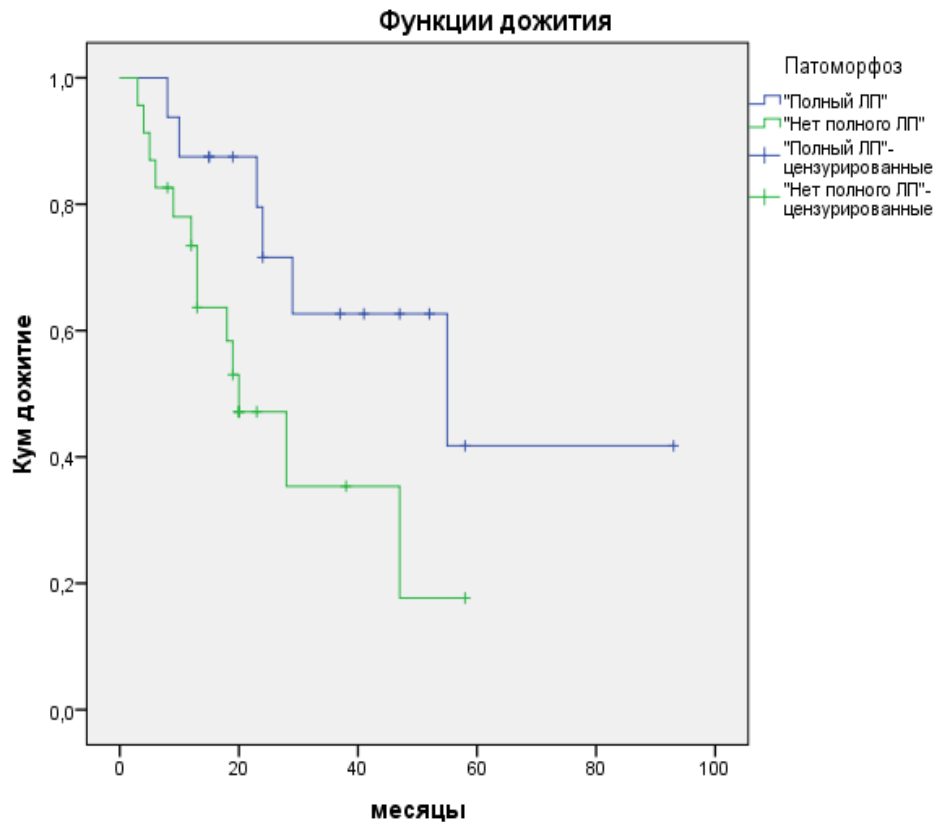
Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	10,6	1	0,001

Рис. 5.8. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клинической III стадией заболевания после различных методов лечения

При оценке отдаленных результатов после проведенного комплексного лечения также было установлено, что медиана общей выживаемости у больных с полным лечебным патоморфозом опухоли составила 55 мес.

У остальных больных медиана общей выживаемости после комплексного лечения составила 20 месяцев (рис. 5.9, табл. 5.20). Различия были статистически достоверны ($p=0,039$).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	4,246	1	0,039

Рис. 5.9. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли

Таблица 5.20

Медианы общей выживаемости больных РП после комплексного лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли

Степень патоморфоза опухоли	Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Полный патоморфоз	55,0	24,0	7,8	102,1
Нет патоморфоза	20,0	4,8	10,4	29,5

Актuariальная 5-летняя выживаемость у больных в группе комплексного лечения («НАБТ+ХТ» и «НАДЛТ+ХТ»), вычисленная по таблицам дожития, составила $36\pm 7\%$, в то время как в группе «Хирургия» ожидаемая 5-летняя выживаемость была только $23\pm 8\%$ от всех прооперированных больных ($p < 0,05$).

При оценке зависимости отдаленных результатов лечения от протяженности опухоли, было установлено, что в группе «Хирургия» при протяженности опухоли свыше 5 см медиана общей выживаемости составила всего 13 мес., в то время как при протяженности опухоли меньше 5 см медиана общей выживаемости была 47 мес. (LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 5,837; Ст.СВ.-1; $p = 0,016$).

В группе «НАДЛТ+ХТ» оценить зависимость увеличения медианы общей выживаемости от протяженности опухоли было сложно, поскольку из 7 больных с протяженностью опухоли свыше 5 см в послеоперационном периоде от осложнений умерло 4 пациента.

В группе «НАБТ+ХТ» также не отмечено связи протяженности опухоли и медианы общей выживаемости. Так при протяженности опухоли меньше 5 см в группе «НАБТ+ХТ» медиана общей выживаемости была 38 мес., а при протяженности опухоли свыше 5 см – 32 мес. Данные различия были статистически недостоверны (LogRank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,152; Ст.СВ.-1; $p = 0,697$).

Таким образом, только хирургический метод лечения РП сопровождался неудовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами. Протяженность опухоли пищевода свыше 5 см влияла как на уровень послеоперационной летальности, так и на медиану общей выживаемости.

Для уменьшения протяженности опухоли была использована неoadьювантная ХЛТ. Однако индукционная ХЛТ с ДЛТ сопровождалась высоким уровнем осложнений, а в каждом пятом случае лечение было прервано и больные не получили предполагаемого в дальнейшем

хирургического этапа. Проведенное химиолучевое лечение позволило в 50% случаев уменьшить протяженность опухоли до 5 см, а в четверти случаев удалось достигнуть полного лечебного патоморфоза опухоли, однако ведущей причиной осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза. Высокая частота несостоятельности анастомоза, вероятно, была обусловлена предшествующим методом химиолучевого лечения.

Метод неoadьювантной ХЛТ с внутрисветной брахитерапией в комплексном лечении РП ассоциировался с относительно низким уровнем осложнений. Только в 7% случаев ХЛТ была прервана и больные не получили предполагаемого в дальнейшем оперативного лечения. Проведенное лечение позволило также в 50% случаев уменьшить протяженность опухоли до 5 см и в 20% случаев удалось достигнуть полного лечебного патоморфоза опухоли. Послеоперационный период сопровождался умеренным количеством осложнений и низким уровнем послеоперационной летальности.

Комплексный подход с использованием индукционной ХЛТ на клинических ранних стадиях (I и II) заболевания РП не имел преимуществ перед только хирургическим методом лечения. Однако неoadьювантная ХЛТ позволила существенно улучшить отдаленные результаты лечения больных с клинической III стадией РП, при этом результат лечения не зависел от вида (дистанционная или внутрисветная брахитерапия) лучевой терапии, используемой в индукционном химиолучевом режиме.

Медиана безрецидивной выживаемости была на 4-5 месяцев меньше медианы общей выживаемости и не зависела от метода проведенного лечения. Однако если в группах больных после комплексного лечения заболевание преимущественно прогрессировало за счет отдаленного метастазирования («НАДЛТ+ХТ» - 75% и «НАБТ+ХТ» - 66,7%), то группе только хирургического лечения в 54,1% случаев прогрессирование было связано с локорегионарными рецидивами заболевания.

ГЛАВА 6. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА

6.1. Минимальноинвазивная эзофагэктомия в только хирургическом лечении рака пищевода

С 2012 по 2015 год минимальноинвазивные технологии (МИТ) в только хирургическом лечении РП были использованы у 25 пациентов.

Средний возраст больных был $59,1 \pm 1,9$ года. Мужчин было - 17(68%), женщин – 8(32%). У 23(92%) больных опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 2(8%) случаях – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел пищевода - 2(8%); среднегрудной – 15(60%); нижнегрудной отдел пищевода – 8(32%) человек.

По данным проспективного анализа истории болезни, 8(32%) больных имели отягощенный коморбидный статус. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $5,9 \pm 0,6$ см, эзофагоскопии – $4,9 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$). Больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см было 17(68%) пациентов, свыше 5 см – 8(32%) пациентов.

По данным обследования у 11(44%) пациентов имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У всех больных на момент начала лечения не диагностированы отдаленные метастазы. В 5(20%) случаях были противопоказания к назначению неoadьювантной ХЛТ (преимущественно у больных с протяженностью опухоли свыше 5 см).

Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМИЕ) выполнена 12(48%) пациентам. Первым этапом операции выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка (длительность этапа составила в среднем 94 ± 16 мин.),

затем выполнялась правосторонняя торакотомия, субтотальная резекция пищевода с 2F лимфодиссекцией и пластикой пищевода широким желудочным стеблем с формированием эзофагогастроанастомоза ручным способом в куполе правой плевральной полости. Случаев конверсии лапароскопического доступа не было. Средняя продолжительность всей операции была 281 ± 18 минут.

Полностью минимальноинвазивная эзофагэктомия (МИЕ) была выполнена у 13(52%) больных. В одном случае при выполнении торакоскопической мобилизации пищевода была конверсия доступа на торакотомию по причине местного распространения опухоли (частота конверсии доступа - 7,1%). Длительность лапароскопического этапа операции была 94 ± 15 мин., торакоскопического - 95 ± 15 мин., а общая продолжительность всей операции составила 294 ± 16 минут.

Послеоперационные осложнения возникли у 11(44%) из 25 пациентов и в 2(8%) случаях закончились летальным исходом (табл. 6.1).

Таблица 6.1.

Послеоперационные осложнения у больных раком пищевода после минимальноинвазивных эзофагэктомий

Осложнение	МИЕ (n=13)	НМИЕ (n=12)	Всего, %
Послеоперационная пневмония	1	4	5(46%)
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	-	2	2(18%)
Внутриплевральное кровотечение	-	1	1(9%)
Послеоперационный хилоторакс	-	1	1(9%)
Тромбоэмболия легочной артерии	1	-	1(9%)
Перфорация трахеи	1	-	1(9%)
Итого	3	8	11(100%)

В соответствии с классификацией хирургических осложнений (Dindo D. и соавт., 2004), были распределены больные РП, получившие только хирургическое лечение с использованием МИТ (табл. 6.2).

Характеристика послеоперационных осложнений и причины летальных исходов у больных раком пищевода после только минимальноинвазивных эзофагэктомий (Dindo D.и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	MIE (n=13)		NMIE (n=12)	
	Количество больных, чел	Степень осложнения	Количество больных, чел	Степень осложнения
Послеоперационная пневмония	1	II	2	II
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	-	-	1	IVa
Послеоперационная пневмония, требующая ИВЛ	-	-	1	V
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	-	-	2	II
Внутриплевральное кровотечение	-	-	1	II
Послеоперационный хилоторакс	-	-	1	II
Тромбоэмболия легочной артерии	1	IVa	-	-
Перфорация мембранозной части трахеи	1	V	-	-

Примечание: II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного.

Наибольшее количество осложнений было связано с послеоперационной пневмонией - 46% (5 из 25). Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла у 2(8%) из 25 оперированных больных. Все несостоятельности анастомоза были после NMIE, когда анастомоз

формировался ручным способом в куполе правой плевральной полости. Данное осложнение в обоих случаях было успешно излечено консервативно. Повторная операция была выполнена у одного (4%) пациента. Причиной ее была возникшая перфорация мембранозной части трахеи. Дефект трахеи был укрыт при помощи мышечного лоскута, сформированного из широчайшей мышцы спины.

В группе НМІЕ осложнения возникли у 8(66,6%) из 12, оперированных данным способом пациентов, а в группе МІЕ в 3(23%) из 13 случаев ($p < 0,05$).

Большое количество осложнений в группе НМІЕ, вероятно, было связано с «кривой обучаемости» на этапе внедрения минимальноинвазивных технологий в работу клиники.

Послеоперационные осложнения в 2(8%) случаях закончились летальным исходом. Причиной летальных исходов была тяжелая послеоперационная пневмония (группа НМІЕ) и последствия перфорации трахеи (группа МІЕ).

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли влияла на уровень послеоперационных осложнений и летальности (табл. 6.3).

Так при протяженности опухоли пищевода меньше 5см уровень послеоперационных осложнений составил – 23,5%, летальных исходов не было, тогда как при протяженности опухоли свыше 5см уровень осложнений был уже 87,5% , а послеоперационная летальность - 28,6% ($p < 0,05$).

Длительность пребывания больных в реанимационном отделении после НМІЕ составила $3,3 \pm 1,6$ сут., после МІЕ – $2,4 \pm 1,3$ сут., ($p > 0,05$). Продолжительность послеоперационного периода после всех минимальноинвазивных эзофагэктомий была $18,5 \pm 1,5$ сут. При этом продолжительность послеоперационного периода после НМІЕ была $20,2 \pm 2,4$ сут., а после МІЕ – $16,9 \pm 1,3$ сут., ($p > 0,05$).

Таблица 6.3.

Зависимость уровня послеоперационных осложнений от протяженности опухоли у больных РП, оперированных с использованием минимальноинвазивных технологий

Показатели	Протяженность опухоли		p
	≤ 5см	> 5см	
Количество больных, %	17(68%)	8(32%)	-
Послеоперационные осложнения, %	4(23,5%)	7(87,5%)	p<0,05
Послеоперационные летальные исходы, %	-	2(28,6%)	p<0,05
Повторные операции, %	-	1(14,3%)	p>0,05

Среднее количество удаленных во время лимфодиссекции лимфатических узлов составило 16,3±1,8. При этом после НМIE было 18,6±2,1 лимфатических узлов, а после МIE – 14,2±2,8 лимфатических узлов (p>0,05).

Непосредственные результаты использования минимальноинвазивных эзофагэктомий при только хирургическом лечении РП были сравнены с результатами традиционных «открытых» операций («Хирургия», Глава 4) (табл. 6.4).

По средней протяженности опухоли пищевода, по данным рентгеноскопии, группа с использованием МИТ и группа «Хирургия» были сопоставимы (5,9±0,6 см vs 5,7±0,3 см, соответственно; p>0,05).

Таблица 6.4.

Непосредственные результаты только хирургического лечения РП с использованием традиционных или минимальноинвазивных технологий

Показатели	МIE+НМIE (n=25)	«Хирургия» (n=61)	p
Послеоперационные осложнения, чел., %	11(44%)	33(54,1%)	p>0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	4(16%)	25(41,1%)	p<0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	2(8%)	4(6,5%)	p>0,05
Повторные операции, чел., %	1(4%)	12(19,6%)	p<0,05
Летальные исходы, чел., %	2(8%)	12(19,6%)	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	18,5±1,5	25,3±2,1	p<0,05

Примечание: * III ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах также было сопоставимо (MIE+NMIE – $16,3 \pm 1,8$ vs «Хирургия» - $13,7 \pm 1,2$; $p > 0,05$).

Статистический анализ непосредственных результатов продемонстрировал, что использование МИТ в только хирургическом лечении РП, достоверно снизило уровень «тяжелых» осложнений с 41,1% до 16% ($p < 0,05$), а частоту повторных оперативных вмешательств, связанных с осложнениями с 19,6% до 4% ($p < 0,05$). Уменьшение уровня «тяжелых» осложнений при использовании МИТ сократило длительность послеоперационного периода с $25,3 \pm 2,1$ сут. (группа «Хирургия») до $18,5 \pm 1,5$ сут., ($p < 0,05$).

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные РП, у кого при лечении использовались МИТ, были распределены по стадиям заболевания (табл. 6.5).

Таблица 6.5.

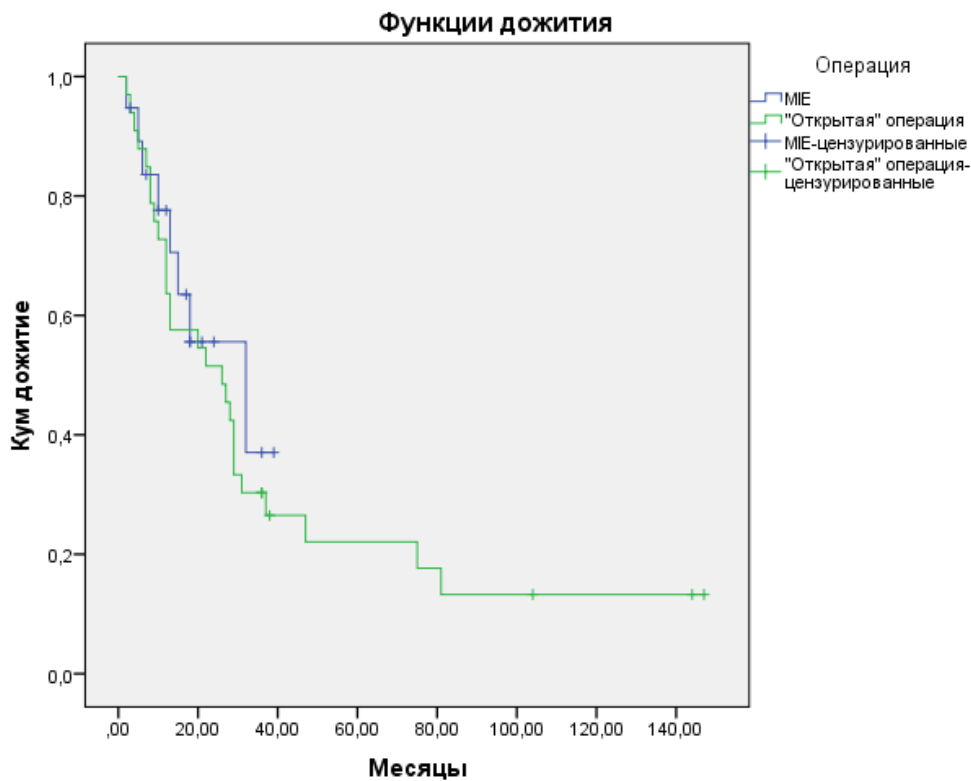
Распределение больных по стадиям заболевания после только хирургического лечения с использованием минимальноинвазивных технологий (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7- TNM, 2009)	Количество больных, чел., %	Подстадия заболевания	Количество больных, чел., %
I стадия	11(44%)	IA, pT1N0M0	6(24%)
		IB, pT2N0M0	5(20%)
II стадия	4(16%)	IIA, pT3N0M0	2(4%)
		IIB, pT2N1M0	2(4%)
III стадия	10(40%)	IIIA, pT2N2M0	3(12%)
		IIIB, pT3N2M0	3(12%)
		IIIC, pT4aN1M0	2(8%)
		IIIC, pT2N3M0	2(8%)

Пациентов РП I ст. было – 11(44%); II ст. – 4(16%); III ст. – 10(40%) человек.

Отдаленные результаты были оценены у 20(86,9%) из 23 пациентов, выживших после операции на пищеводе. Медиана общей выживаемости составила $32 \pm 13,1$ (95CI:6,2-57,7) мес.

Данные результаты выживаемости были сравнены с результатами только хирургического лечения РП с использованием «открытых» операций («Хирургия», Глава 4) (рис. 6.1).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,242	1	0,623

Рис. 6.1. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после только хирургического лечения традиционным или минимальноинвазивным способами

В этой группе было 33 пациента (I ст. заболевания - 11(33,3%); II ст. – 10(30,3%); III ст. – 12(36,4%) пациентов). Медиана общей выживаемости в группе больных, оперированных традиционно, составила $26 \pm 8,6$ (95CI:9,1-42,8) мес.

По патоморфологическим стадиям заболевания сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

При статистическом анализе медиан общей выживаемости в группе традиционных операций («Хирургия») и минимальноинвазивных эзофагэктомий (MIE + HMIE), достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было (Log Rank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,242, СТ.СВ – 1, $p = 0,623$).

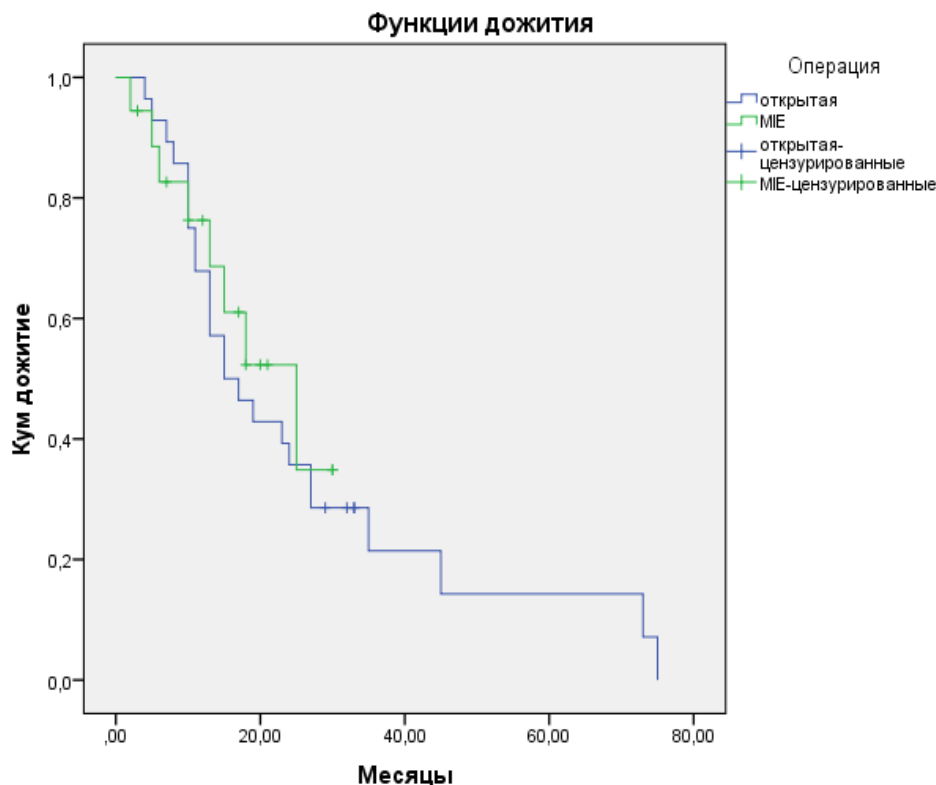
Медиана безрецидивной выживаемости в группе больных, оперированных с использованием МИТ, составила $19 \pm 9,1$ (95CI:7,9-34,1) мес. (рис. 6.2).

При статистическом анализе медиан безрецидивной выживаемости в группе традиционных «открытых» операций («Хирургия») и минимальноинвазивных эзофагэктомий (MIE + HMIE), достоверных различий, связанных с оперативным доступом, также выявлено не было («Хирургия» $15 \pm 3,9$ (95CI:7,2-22,7) мес. vs «MIE + HMIE» $19 \pm 9,1$ (95CI:7,9-34,1) мес.; Log Rank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,203, СТ.СВ – 1, $p = 0,652$).

Таким образом, применение минимальноинвазивных технологий в только хирургическом лечении РП позволило достоверно снизить количество «тяжелых» осложнений, что сократило длительность послеоперационного периода. Протяженность опухоли пищевода свыше 5 см влияла на увеличение количества осложнений и летальных исходов.

Использование минимальноинвазивных технологий позволило соблюдать принципы онкологического радикализма, при только хирургическом лечении РП, что подтверждено как объемом выполненной

лимфодиссекции, так и отдаленными результатами выживаемости, сопоставимыми с традиционной хирургией пищевода.



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	р
Log Rank (Mantel-Cox)	0,203	1	0,652

Рис. 6.2. Сравнение функций безрецидивной выживаемости у больных РП после только хирургического лечения традиционным или минимальноинвазивным способами

6.2. Минимальноинвазивная эзофагэктомия в комплексном лечении рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии

С 2013 по 2015 год минимальноинвазивные хирургические технологии в комплексном лечении РП с использованием ДЛТ были применены у 18 пациентов. Средний возраст больных составил $59,5 \pm 1,8$ лет. Мужчин было - 15(83,4%), женщин – 3(16,6%). В 17(94,6%) случаях опухоль пищевода была

представлена плоскоклеточным раком, в 1(5,5%) случае – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 5(27,9%); среднегрудной – 10(55,5%); нижнегрудной отдел пищевода – 3(16,6%) человек.

По данным проспективного анализа историй болезни, 8(44,4%) больных имели отягощенный коморбидный статус. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $6,5 \pm 0,5$ см, эзофагоскопии – $5,3 \pm 0,4$ см ($p > 0,05$). Количество больных РП с протяженностью опухоли меньше 5 см было 4(22,2%) из 18 пациентов, опухоль пищевода свыше 5 см – 14(77,8%) пациентов. По данным обследования у 14(77,7%) больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У всех больных на момент начала лечения не диагностировались отдаленные метастазы.

С целью уменьшения симптомов дисфагии, перед началом неоадьювантного химиолучевого лечения 8(44,4%) пациентам была произведена аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 5 сеансов АПР.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях SL75 5 Ex 6 мэВ., PHILIPS и на аппарате Novalis Ex 18 мэВ. После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования (СОД $43,3 \pm 2,2$ Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением неоадьювантной ХЛТ и использованием ДЛТ, возникли у 11(61,1%) из 18 пациентов. Доминирующим из осложнений - 54,6% (6 из 11) был лучевой рубцовый эзофагит (табл. 6.6).

Структура осложнений неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием дистанционной лучевой терапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Рубцовый эзофагит	6	54,6
Гематологические нарушения	4	36,3
Нарушение ритма сердца	1	9,1
Всего	11	100

Возникшие осложнения у 2(11,1%) пациентов изменили режим проведения неoadьювантного лечения, однако все больные получили индукционную ХЛТ с использованием ДЛТ в запланированном объеме.

После проведенного неoadьювантного лечения 18 пациентам РП было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после ХЛТ в среднем составила $65,4 \pm 5,4$ сут.

При оценке эффективности индукционного лечения, по данным рентгеноскопии, было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 4(22,2%) из 18 пациентов, а средняя протяженность опухоли в группе больных составляла $6,5 \pm 0,5$ см, то после проведенной ХЛТ, их количество возросло до 15(83,3%) чел.

Проведенное неoadьювантное лечение позволило сократить среднюю протяженность опухоли пищевода в группе больных с $6,5 \pm 0,5$ см до $4,2 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$).

Полностью минимальноинвазивная эзофагэктомия (МІЕ) была выполнена у 13(72,2%) из 18 больных. Длительность лапароскопического этапа операции была 88 ± 13 мин., торакоскопического - 94 ± 14 мин., а общая продолжительность операции составила 295 ± 12 мин.

В одном случае при выполнении торакоскопической мобилизации пищевода была конверсия доступа на правостороннюю торакотомию по

причине повреждения мембранозной части трахеи при мобилизации пищевода в верхнегрудном отделе (частота конверсии доступа составила 4,4%). Дефект трахеи был ушит из торакотомного доступа, после мобилизации желудка лапароскопическим доступом (операция стала гибридной).

Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМІЕ) была выполнена у 5(27,8%) пациентов. В двух случаях эндоскопическим способом выполнен торакальный этап операции (торакокопическая мобилизация пищевода), с последующей лапаротомией, субтотальной резекцией пищевода с 2F лимфодиссекцией и одномоментной ретростернальной пластикой узким желудочным стеблем с формированием аппаратного анастомоза на шее.

В третьем случае после неудачной попытки торакокопической мобилизации пищевода (конверсия доступа после попытки МІЕ, см. выше) эндоскопически выполнен абдоминальный этап операции (лапароскопическая мобилизация желудка). Затем была выполнена правосторонняя торакотомия, ушивание дефекта мембранозной части трахеи, субтотальная резекция пищевода с 2F лимфодиссекцией и пластикой пищевода широким желудочным стеблем с формированием анастомоза ручным способом в куполе правой плевральной полости.

В четвертом случае была выполнена конверсия (20% конверсий при всех гибридных операциях в данной группе) лапароскопического доступа (спаечный процесс в брюшной полости). После лапаротомии и разделения спаек был сформирован узкий желудочный стебель, который ретростернально был проведен на шею с формированием аппаратного пищеводно-желудочного анастомоза. Вторым этапом операции была торакокопическая мобилизация пищевода с последующим удалением препарата.

В пятом случае операция начата с правосторонней торакокопической мобилизации пищевода, при которой выявлено подрастание опухоли пищевода к нисходящему отделу грудной аорты. Произведена максимальная торакокопическая мобилизация пищевода. Затем выполнена левосторонняя

торакотомия с окончательной мобилизацией пищевода и резекцией адвентиции аорты, с последующим удалением препарата. Далее произведена лапароскопическая мобилизация желудка с формированием узкого желудочного стебля, который ретростернально проведен на шею. Пищеводно-желудочный анастомоз сформирован аппаратным способом. Учитывая нестандартный характер выполняемых гибридных операций, средняя продолжительность операций составила 430 ± 20 мин.

После МПЕ осложнения возникли у 9(50%) пациентов и в 3(16,6%) случаях закончились летальным исходом (табл. 6.7). В группе НМПЕ осложнения возникли у 4(80%) из 5, оперированных данным способом пациентов, а в группе МПЕ в 5(38,4%) из 13 случаев ($p > 0,05$).

Таблица 6.7.

Структура послеоперационных осложнений минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных с комплексным лечением рака пищевода и использованием ДЛТ

Осложнение	МПЕ (n=13)	НМПЕ (n=5)	Всего, %
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	4	5(55,6%)
Спонтанный пневмоторакс	2	-	2(11,1%)
Спаечная кишечная непроходимость	1	-	1(11,1%)
Парез возвратного нерва	1	-	1(11,1%)
Итого	5	4	9(100%)

В соответствии с классификацией хирургических осложнений (Dindo D. и соавт., 2004), были распределены больные РП, получившие комплексное лечение с использованием ДЛТ и выполнением минимальноинвазивной эзофагэктомии (табл. 6.8).

Наибольшее количество осложнений было связано с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза, которая возникла у 5(27,7%) из 18 больных, оперированных с использованием минимальноинвазивных

технологий. В 4(80%) из 5 случаев анастомоз был сформирован на шее аппаратным способом.

Таблица 6.8.

Характеристика послеоперационных осложнений после комплексного лечения рака пищевода с использованием ДЛТ и минимальноинвазивных технологий (Dindo D. и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	МІЕ (n=13)		НМІЕ (n=5)	
	Количество больных, чел	Степень осложнения	Количество больных, чел	Степень осложнения
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	-	-	1	IIIa
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	-	-	1	IIIb
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	V	2	V
Спонтанный пневмоторакс	2	IIIa	-	-
Спаечная кишечная непроходимость	1	IIIb	-	-
Парез возвратного нерва	1	II	-	-

Примечание: II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; IIIa ст. – хирургическое вмешательство под местной анестезией; IIIb ст.– хирургическое вмешательство под общей анестезии; V ст. – смерть больного.

Повторные операции была выполнены в 3(16,6%) случаях. Причиной повторного вмешательства в одном случае была спаечная кишечная непроходимость (из лапаротомного доступа произведен энтеролиз тонкой кишки). В двух других случаях причиной повторной операции была

несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, которая вызвала перфорацию мембранозной части трахеи с формированием свища и аспирационной пневмонии. Операции были направлены на разобщение трахеально-дигестивного свища, с последующей миопластикой дефекта трахеи и формированием торакастомы.

Послеоперационные осложнения в 3(16,6%) из 18 случаев закончилось летальными исходами. Причиной летального исхода во всех случаях была тяжелая послеоперационная аспирационная пневмония, обусловленная несостоятельностью анастомоза и формированием трахео-дигестивного свища.

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли не влияла на уровень послеоперационных осложнений и летальности у больных с применением МИТ после комплексного лечения РП и использованием ДЛТ (табл. 6.9).

Таблица 6.9.

Зависимость послеоперационных осложнений от протяженности опухоли у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием ДЛТ и минимальноинвазивных технологий

Показатели	Протяженность опухоли		p
	≤ 5см	> 5см	
Количество больных, %	15(83,3%)	3(16,7%)	-
Послеоперационные осложнения, %	7(46,6%)	2(66,6%)	p>0,05
Послеоперационные летальные исходы, %	2(13,3%)	1(33,3%)	p>0,05
Повторные операции, %	3(20%)	-	p>0,05

Длительность пребывания больных в реанимационном отделении после НМIE составила $4,2 \pm 0,7$ сут., после МIE – $2,4 \pm 0,6$ сут. ($p > 0,05$). Продолжительность послеоперационного периода после всех минимальноинвазивных эзофагэктомий была $26,4 \pm 2,4$ сут. При этом продолжительность послеоперационного периода после МIE была $17,1 \pm 1,4$ сут., а после НМIE – $35,8 \pm 3,4$ сут. ($p < 0,05$).

При сравнении непосредственных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми» операциями после комплексного лечения РП с использованием ДЛТ (из группы «НАДЛТ+ХТ», Глава 4) достоверных различий между сравниваемыми группами не было (табл. 6.10).

Таблица 6.10.

Непосредственные результаты хирургического этапа комплексного лечения РП с использованием ДЛТ и минимальноинвазивных технологий

Показатели	МІЕ+НМІЕ (n=18)	«Открытая» операция (n=12)	p
Послеоперационные осложнения, чел., %	9(50%)	7(58,3%)	p>0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	5(27,7%)	3(25%)	p>0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	5(27,7%)	1(8,3%)	p>0,05
Повторные операции, чел., %	3(16,6%)	4(33,3%)	p>0,05
Летальные исходы, чел., %	3(16,6%)	2(16,6%)	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	26,4±2,4	21,6±1,6	p>0,05

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

По средней протяженности опухоли пищевода, по данным рентеноскопии, группа с использованием МИТ и группа «Открытая операция» были сопоставимы как до начала комплексного лечения ($6,5 \pm 0,5$ см vs $6,4 \pm 0,2$ см, соответственно; $p > 0,05$), так и после ($4,2 \pm 0,5$ см vs $4,1 \pm 0,1$ см, соответственно; $p > 0,05$)

Среднее количество лимфатических узлов, удаленных при лимфодиссекции в сравниваемых группах также было сопоставимо (МІЕ+НМІЕ – $16,3 \pm 1,8$ vs «Хирургия» - $13,7 \pm 1,2$; $p > 0,05$).

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (табл. 6.11). Больных с полным лечебным патоморфозом опухоли

пищевода после комплексного лечения с использованием ДЛТ и МИТ было 4(22,4%) пациента; I ст. – 4(22,4%); II ст. – 4(22,4%); III ст. – 6(33,6%) чел. Полный местный регресс первичной опухоли был диагностирован у 8(44,4%) больных.

Среднее количество удаленных во время лимфодиссекции лимфатических узлов составило $14,8 \pm 1,7$. При этом после НМIE их было $15,1 \pm 4,1$, а после МIE – $14,7 \pm 1,5$ лимфатических узлов ($p > 0,05$).

Таблица 6.11.

Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания после комплексного лечения с использованием ДЛТ и минимальноинвазивных технологий (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7-TNM, 2009)	Количество больных, чел., %	Подстадия заболевания	Количество больных, чел., %
Полный лечебный патоморфоз опухоли	4(22,38%)	pT0N0M0	4(22,4%)
I стадия	4(22,38%)	IA pT1N0M0	1(5,6%)
		IB pT2N0M0	3(16,8%)
II стадия	4(22,38%)	IIA pT3N0M0	1(5,6%)
		IIB pT0N1M0	2(11,2%)
		IIB pT2N1M0	1(5,6%)
III стадия	6(33,58%)	IIIA pT3N1M0	1(5,6%)
		IIIA pT0N2M0	1(5,6%)
		IIIA pT2N2M0	1(5,6%)
		IIIB pT3N2M0	1(5,6%)
		IIIC pT0N3M0	1(5,6%)
		IIIC pT3N3M0	1(5,6%)

Отдаленные результаты были оценены у 12(80%) из 15 пациентов, выживших после комплексного лечения РП с применением ДЛТ и МИТ. Медиана общей выживаемости составила $24,1 \pm 1,8$ (95CI:15,3-24,7) мес.

Данные результаты отдаленной выживаемости были сравнены с отдаленными результатами комплексного лечения РП с ДЛТ и использованием традиционных «открытых» операций (из группы «НАДЛТ+ХТ, Глава 4).

В сравниваемой группе было 11 пациентов. Из них полный лечебный патоморфоз опухоли был у 2(18,1%) пациентов; I ст. - 3(27,2%); II ст. – 2(18,1%); III ст. – 4(23,3%) чел. По стадиям заболевания сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах также было сопоставимо (минимальноинвазивные эзофагэктомии – $14,8 \pm 1,7$ vs «открытые» операции - $15,9 \pm 2,2$; $p > 0,05$).

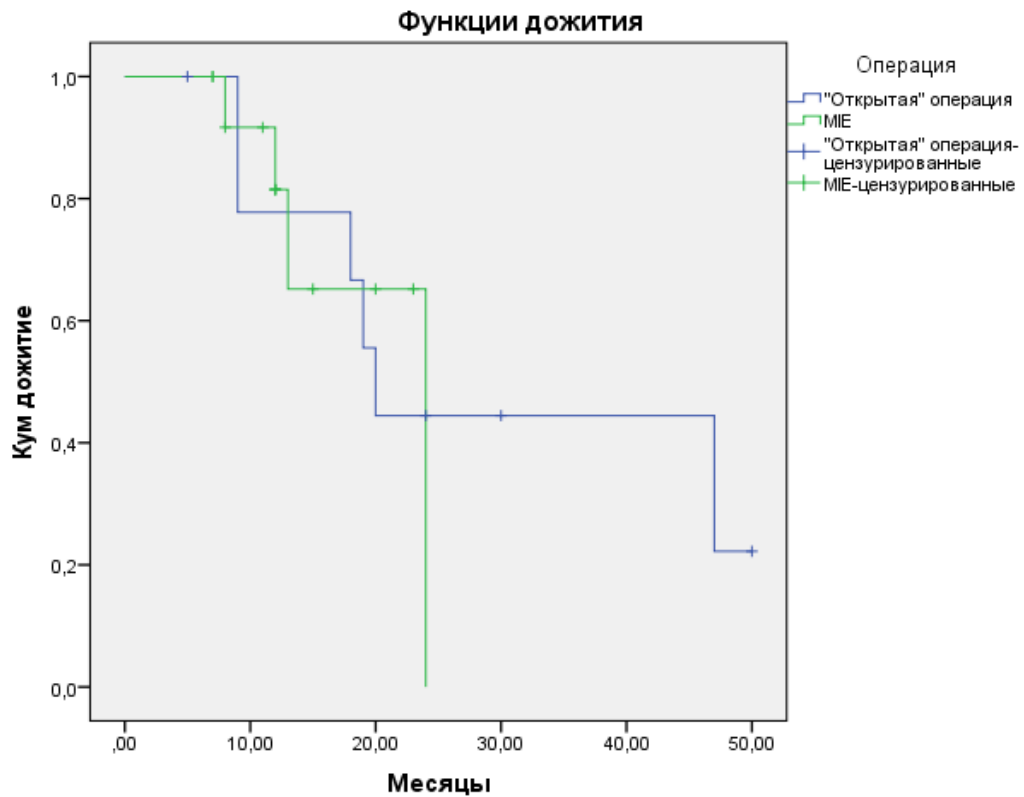
Медиана общей выживаемости в группе традиционных «открытых» операций после комплексного лечения с ДЛТ была $20 \pm 1,4$ (95CI:17,1-22,9) мес.

При сравнении медиан общей выживаемости после комплексного лечения РП с использованием ДЛТ в группах традиционных «открытых» операций и с использованием МИТ, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было (Log Rank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,017, СТ.СВ – 1, $p = 0,895$) (рис. 6.3).

Таким образом, после комплексного лечения РП с использованием ДЛТ и МИТ, осложнения возникли у 50% больных и в 16,6% случаев закончились летальным исходом. Доминирующим осложнением была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза, развившаяся в 27,7% выполненных операций.

При сравнении непосредственных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми»

операциями в комплексном лечении РП с применением ДЛТ, различий, связанных с операционным доступом выявлено не было.



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,017	1	0,895

Рис. 6.3. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием ДЛТ, оперированных традиционным способом и с применением минимальноинвазивных технологий

Вероятно, большое количество осложнений и летальных исходов ассоциировано с высокой токсичностью лечения, действующей не только на опухоль пищевода, но и на другие органы и системы.

Выполнение минимальноинвазивных эзофагэктомий позволяло соблюдать принципы онкологического радикализма и осуществлять адекватную по объему лимфодиссекцию.

Отдаленные результаты комплексного лечения РП с выполнением минимальноинвазивных эзофагэктомий также не отличались от результатов лечения с использованием «открытых» хирургических доступов.

6.3. Минимальноинвазивная эзофагэктомия в комплексном лечении рака пищевода с использованием брахитерапии

С 2012 по 2015 год МИТ в комплексном лечении РП с использованием брахитерапии были использованы у 23 пациентов. Средний возраст больных составил $60,2 \pm 2,3$ года. Мужчин было - 15(65,3%), женщин – 8(34,7%). В 21(91,3%) случае опухоль пищевода была представлена плоскоклеточным раком, в 2(8,7%) случаях – аденокарциномой пищевода.

По локализации опухоли в пищеводе пациенты распределились следующим образом: верхнегрудной отдел - 4(17,4%); среднегрудной – 9(39,1%); нижнегрудной отдел пищевода – 10(43,4%) человек.

По данным проспективного анализа историй болезни, 8(34,7%) больных имели отягощенный коморбидный статус. Средняя протяженность опухоли пищевода по данным рентгеноскопии составила $6,2 \pm 0,5$ см, эзофагоскопии – $4,8 \pm 0,4$ см ($p < 0,05$). Количество больных РП с протяженностью опухоли пищевода меньше 5 см составило 7(30,4%) из 23 пациентов, протяженность опухоли свыше 5 см – 8(69,6%) пациентов.

По данным обследования у 11(47,8%) из 23 больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. У всех больных на момент начала лечения не диагностировались отдаленные метастазы.

С целью уменьшения симптомов дисфагии, перед началом неoadьювантного химиолучевого лечения 12(52,1%) пациентам была произведена аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода. В среднем выполнялось 4 сеанса АПР.

Внутрипросветная брахитерапия опухоли пищевода проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDR (СОД 21 Гр, РОД 7 Гр, раз в неделю). Химиотерапия начиналась одновременно с брахитерапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением неоадьювантной ХЛТ с использованием брахитерапии возникли у 12(52,1%) из 23 пациентов. Летальных исходов, связанных с проведением индукционного лечения не было. Доминирующим осложнением - 56,7% (7 из 12) был лучевой рубцовый эзофагит (табл. 6.12). Данное осложнение купировалось 1-2 сеансами эндоскопической баллонной дилатации рубцового стеноза.

Таблица 6.12.

Структура осложнений неоадьювантной химиолучевой терапии с использованием брахитерапии

Осложнение	Количество пациентов, чел	%
Рубцовый эзофагит	7	58,4
Гематологические нарушения	3	25
Мукозит	2	16,6
Всего	12	100

Возникшие осложнения у 3(13%) пациентов изменили режим проведения неоадьювантного лечения, однако все больные получили индукционную ХЛТ с использованием брахитерапии в запланированном объеме.

После проведенного неоадьювантного лечения 23 пациентам РП было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после индукционной ХЛТ в среднем составила $50,6 \pm 2,5$ сут.

При оценке эффективности индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 7(30,4%) из 23

пациентов, а средняя протяженность опухоли составляла $6,2 \pm 0,5$ см, то после проведенной ХЛТ их количество возросло до 15 (65,2%) пациентов. Перед оперативным лечением средняя протяженность опухоли была $4,1 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$).

Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМІЕ) выполнена у 8 (34,8%) пациентов. В 7 случаях эндоскопически выполнялся абдоминальный этап операции (лапароскопическая мобилизация желудка). Затем выполнялась правосторонняя торакотомия, субтотальная резекция пищевода с 2F лимфодиссекцией и пластикой пищевода широким желудочным стеблем с формированием эзофагогастроанастомоза в куполе правой плевральной полости ручным способом.

В одном случае эндоскопически выполнен торакальный этап операции (торакокопическая мобилизация пищевода), с последующей лапаротомией, субтотальной резекцией пищевода с 2F лимфодиссекцией и одномоментной ретростернальной пластикой узким желудочным стеблем и формированием аппаратного анастомоза на шее. Случаев конверсии лапароскопического доступа не было. Средняя продолжительность НМІЕ была 294 ± 16 мин.

Полностью минимальноинвазивная эзофагэктомия (МІЕ) была выполнена у 14 (60,8%) больных. Длительность лапароскопического этапа операции была 95 ± 17 мин., торакокопического - 98 ± 16 мин., а общая продолжительность операции составляла 307 ± 14 мин.

В одном случае при выполнении торакокопической мобилизации пищевода была конверсия доступа на правостороннюю торакотомию по причине повреждения мембранозной части трахеи при мобилизации пищевода в верхнегрудном отделе (частота конверсии доступа - 4,4%). Дефект трахеи был ушит из торакотомного доступа, а желудочный стебель формировался после лапаротомии (учитывая «открытые» доступы, связанные с конверсией, непосредственные и отдаленные результаты лечения данного пациента в исследование не учитывались).

После минимальноинвазивных эзофагэктомий осложнения возникли у 8(36,3%) из 22 пациентов и в одном (4,5%) случае закончились летальным исходом (табл. 6.13).

Таблица 6.13.

Структура послеоперационных осложнений минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных с комплексным лечением рака пищевода и использованием брахитерапии

Осложнение	МІЕ (n=14)	НМІЕ (n=8)	Всего, %
Тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт-пневмония	2	-	2(25%)
Послеоперационный хилоторакс	2	-	2(25%)
Послеоперационная пневмония	-	1	1(12,5%)
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	-	1(12,5%)
Парез возвратного нерва	1	-	1(12,5%)
Перфорация мембранозной части трахеи	1	-	1(12,5%)
Итого	7	1	8(100%)

В группе НМІЕ осложнения возникли у 1(12,5%) из 8, оперированных данным способом пациентов, а в группе МІЕ в 7(50%) из 14 случаев ($p>0,05$).

Наибольшее количество осложнений было связано с тромбоэмболией ветвей легочной артерии и формированием инфаркт-пневмонии, а также послеоперационным хилотораксом (по 25% от всех осложнений, соответственно). Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла у 1(4,5%) из 22 больных, оперированных минимальноинвазивным способом (МІЕ). В этом случае анастомоз был сформирован на шее аппаратным способом.

В соответствии с классификацией хирургических осложнений, предложенной Dindo D. и соавт. (2004), были распределены больные РП, получившие комплексное лечение с использованием брахитерапии (табл. 6.14).

Характеристика послеоперационных осложнений у больных с комплексным лечением РП и использованием брахитерапии после минимальноинвазивных эзофагэктомий (по Dindo D.и соавт., 2004)

Послеоперационное осложнение	MIE (n=14)		NMIE (n=8)	
	Количество больных, чел	Степень осложнения	Количество больных, чел	Степень осложнения
Тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт-пневмония	2	II	-	-
Послеоперационный хилоторакс	1	II	-	-
Послеоперационный хилоторакс	1	IIIb	-	-
Послеоперационная пневмония	-	-	1	II
Перфорация мембранозной части левого главного бронха	1	IIIb	-	-
Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза	1	V	-	-
Парез возвратного нерва	1	II	-	-

Примечание: II ст. – требуется назначение дополнительных лечебных препаратов; IIIb ст.– хирургическое вмешательство под общей анестезии; V ст. – смерть больного.

Повторные операции была выполнены в 3(13,6%) случаях. Причиной повторного вмешательства в первом случае был некупируемый хилоторакс (выполнена реторакоскопия и клипирование притоков грудного лимфатического протока). Во 2-ом случае несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза вызвала перфорацию мембранозной части трахеи с формированием свища и аспирационной пневмонии. Операция была

направлена на разобщение трахео-дигестивного свища. В 3-ем случае в послеоперационном периоде возникла перфорация мембранозной части левого главного бронха с формированием пневмоторакса. Была выполнена торакотомия, миопластика дефекта левого главного бронха, сформирована торакостома.

В одном случае (4,5%) послеоперационное осложнение закончилось летальным исходом. Причиной летального исхода была тяжелая послеоперационная аспирационная пневмония, обусловленная несостоятельностью анастомоза и формированием трахео-пищеводного свища (группа МІЕ).

При проведенном статистическом анализе было установлено, что протяженность опухоли не влияла на уровень послеоперационных осложнений и летальности у больных с применением МИТ после комплексного лечения РП и использованием внутрисветного облучения (табл. 6.15).

Таблица 6.15.

Зависимость послеоперационных осложнений от протяженности опухоли у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных технологий

Показатели	Протяженность опухоли		p
	≤ 5см	> 5см	
Количество больных, %	14(63,6%)	8(36,4%)	-
Послеоперационные осложнения,%	4(28,5%)	4(50%)	p>0,05
Послеоперационные летальные исходы,%	1(7,1%)	-	p>0,05
Повторные операции, %	2(14,2%)	1(12,5%)	p>0,05

Длительность пребывания больных в реанимационном отделении после НМІЕ составила $3,3 \pm 1,2$ сут., после МІЕ – $2,4 \pm 0,8$ сут. ($p > 0,05$). Продолжительность послеоперационного периода после всех минимальноинвазивных эзофагэктомий составила $22,6 \pm 2,5$ сут. При этом

продолжительность послеоперационного периода после НМIE была $20,3 \pm 3,1$ сут., а после МIE – $23,1 \pm 3,4$ сут. ($p > 0,05$).

При сравнении непосредственных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми» операциями после комплексного лечения РП с использованием брахитерапии (из группы «НАБТ+ХТ», Глава 4) достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было (табл. 6.16).

По средней протяженности опухоли пищевода, по данным рентеноскопии, группа с использованием МИТ и группа «Открытая операция» были сопоставимы как до начала комплексного лечения ($6,5 \pm 0,5$ см vs $6,4 \pm 0,2$ см, соответственно; $p > 0,05$), так и после ($4,5 \pm 0,5$ см vs $4,6 \pm 0,3$ см, соответственно; $p > 0,05$).

Таблица 6.16.

Непосредственные результаты хирургического этапа комплексного лечения рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных технологий

Показатели	МIE (n=22)	«Открытая» операция (n=33)	p
Послеоперационные осложнения, чел., %	8(36,3%)	12(36,3%)	$p > 0,05$
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	3(13,6%)	3(9,1%)	$p > 0,05$
Несостоятельность анастомоза, чел., %	1(4,5%)	-	$p > 0,05$
Повторные операции, чел., %	3(13,6%)	-	$p > 0,05$
Летальные исходы, чел., %	1(4,5%)	1(3%)	$p > 0,05$
Длительность послеоперационного периода, сут	$22,6 \pm 2,5$	$23 \pm 1,9$	$p > 0,05$

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Больных с полным лечебным патоморфозом опухоли пищевода после комплексного лечения с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных технологий было 4(17,4%); I ст. заболевания – 10(43,4%); II ст. – 4(17,4%); III ст. – 5(21,8%) пациентов. Полный местный регресс первичной опухоли был диагностирован у 8(29,1%) больных (табл. 6.17).

Среднее количество удаленных во время лимфодиссекции лимфатических узлов составило $14,4 \pm 1,2$. При этом после НМIE было $16,7 \pm 2,4$ лимфатических узлов, а после МIE – $13,2 \pm 1,2$ лимфатических узлов ($p > 0,05$).

Таблица 6.17.

Распределение больных по стадиям заболевания после комплексного лечения рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных технологий (TNM 7-й пересмотр, 2009)

Стадия заболевания (7 - TNM, 2009)	Количество больных, чел., %	Подстадия заболевания	Количество больных, чел., %
Полный лечебный патоморфоз опухоли	4(18%)	pT0N0M0	4(18%)
I стадия	9(41,5%)	IA pT1N0M0	4(18%)
		IB pT2N0M0	5(23,5%)
II стадия	4(18%)	IIВ pT0N1M0	4(18%)
III стадия	5(22,5%)	IIIA pT4aN0M0	1(4,5%)
		IIIA pT3N1M0	1(4,5%)
		IIIB pT3N2M0	1(4,5%)
		IIIC pT3N3M0	1(4,5%)
		IIIC pT4aN3M0	1(4,5%)

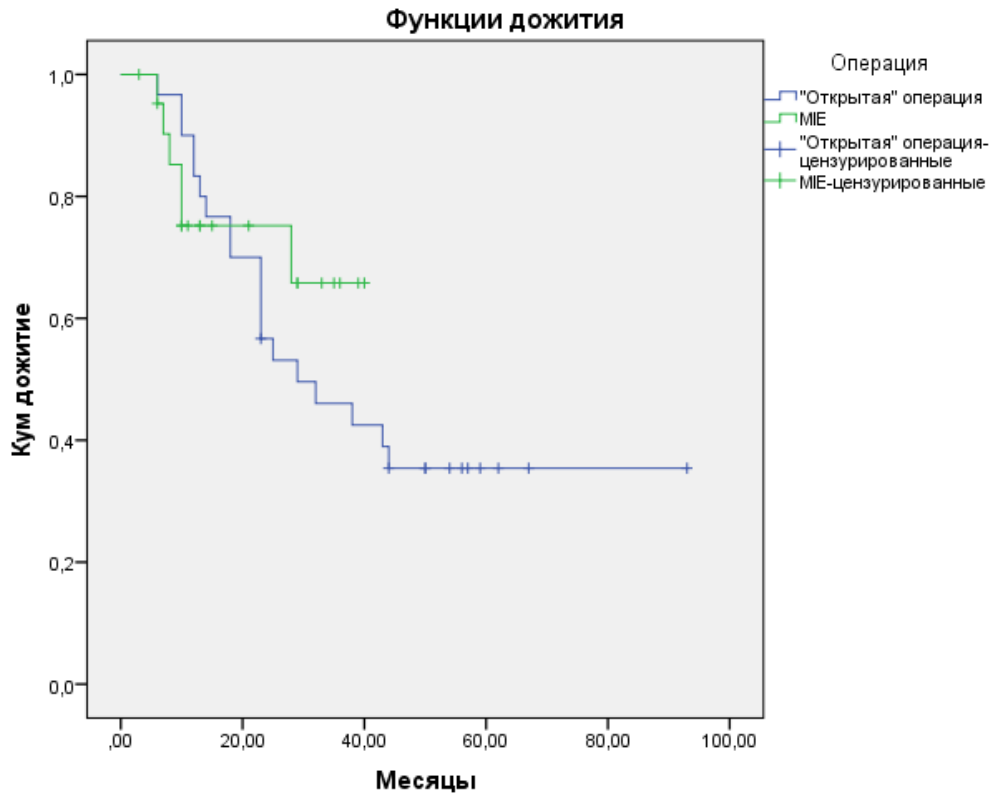
Отдаленные результаты были оценены у 20(95,2%) из 21 пациентов, выживших после комплексного лечения РП с применением брахитерапии и минимальноинвазивных операции. За время наблюдения медиана общей выживаемости достигнута не была. Ожидаемое максимальное время медианы общей выживаемости составило $30 \pm 3,1$ (95CI:24,9-37,1) мес.

Полученные результаты отдаленной выживаемости были сравнены с отдаленными результатами комплексного лечения РП с брахитерапией и использованием традиционных «открытых» операций (из группы «НАБТ+ХТ», Глава.4).

В сравниваемой группе было 30 пациентов РП. Из них полный лечебный патоморфоз опухоли был у 7(23,3%) пациентов; I стадия заболевания - 4(13,3%); II ст. – 12(40,1%); III ст. – 7(23,3%) пациентов. По стадиям заболевания сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$). Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах также было сопоставимо (минимальноинвазивные эзофагэктомии – $14,4 \pm 1,2$ vs «открытые» операции - $16,2 \pm 1,2$; $p > 0,05$).

Медиана общей выживаемости в группе традиционных «открытых» операций после комплексного лечения с брахитерапией была $29 \pm 9,7$ (95CI:9,9-48,1) мес.

При сравнении медиан общей выживаемости после комплексного лечения РП с использованием брахитерапии в группах традиционных «открытых» операций и с использованием МИТ, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было (Log Rank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,399, СТ.СВ – 1, $p = 0,527$) (рис. 6.4).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,399	1	0,527

Рис. 6.4. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения с использованием брахитерапии, оперированных традиционным способом или с применением минимальноинвазивных технологий

Таким образом, опыт применения минимальноинвазивных технологий в комплексном лечении РП с использованием брахитерапии показал, что непосредственные результаты лечения, такие как уровень послеоперационных осложнений, летальности, частота повторных операций и длительности послеоперационного периода сопоставимы с результатами операций, при которых используется «открытый» традиционный доступ.

Применение минимальноинвазивных технологий в комплексном лечении РП с использованием брахитерапии позволило выполнить

радикальные оперативные вмешательства, с необходимым объемом лимфодиссекции. Отдаленные результаты комплексного лечения больных РП с применением минимальноинвазивных технологий сопоставимы с результатами лечения, при которых используется традиционный «открытый» доступ.

6.4. Сравнительный анализ результатов минимальноинвазивных и гибридных минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных раком пищевода

С 2012 по 2015 год МИТ в хирургическом лечении РП были использованы у 66 пациентов. Операция называлась минимальноинвазивной эзофагэктомией, когда удаление пищевода было выполнено лапаро- и торакоскопическими методами (minimally invasive esophagectomy - МИЕ). Если же один из этапов вмешательства был выполнен при помощи традиционной «открытой» методики – операция называется гибридной (hybrid minimally invasive esophagectomy – НМИЕ).

Период освоения МИТ был начат с гибридных операций, когда только один из этапов выполнялся эндоскопически. За этот период времени было произведено 21 НМИЕ вмешательство. В подавляющем большинстве случаев - 18(81,8%) больных, выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка с последующей правосторонней торакотомией, субтотальной резекцией пищевода с 2F лимфодиссекцией, пластикой пищевода широким желудочным стеблем и формированием анастомоза в куполе правой плевральной полости ручным способом.

В 3-х случаях выполнена правосторонняя торакоскопическая мобилизация пищевода с последующей мобилизацией желудка из лапаротомного доступа и формированием эзофагогастроанастомоза анастомоза на шее аппаратным способом. Случаев конверсии доступа не было.

Минимальноинвазивная эзофагэктомия была предпринята в 45 случаях, однако у 5(11,1%) больных возникла конверсия доступа. В 3-х случаях конверсии потребовал торакоскопический доступ, в одном случае – лапароскопический. У одного пациента в связи с местным распространением опухоли пищевода на окружающие ткани МПЕ пришлось дополнить левосторонней торакотомией (операция стала НМПЕ).

После конверсии доступа на «открытый» у 4-х пациентов операция в дальнейшем была закончена с помощью гибридных минимальноинвазивных технологий, в одном случае – открыто. Таким образом, полностью МПЕ была выполнена в 40 случаях, а НМПЕ произведена у 25 больных.

Минимальноинвазивные технологии в хирургическом лечении РП использовались как самостоятельно, так и на завершающем этапе комплексного лечения. Неoadъювантная ХЛТ, направленная на уменьшение первичного размера опухоли пищевода, включала в себя или ДЛТ или внутрисветную брахитерапию в комбинации с 2 циклами платиносодержащей химиотерапией.

Основные показатели, по которым сравнивались группы больных, у которых были применены минимальноинвазивные технологии, представлены в таблице 6.18.

Таблица 6.18.

Основные показатели групп больных РП, оперированных с использованием минимальноинвазивных технологий

Показатели	«МПЕ»	«НМПЕ»	p
Количество больных, чел	40	25	-
Средний возраст, лет	60±1,6	59,2±1,6	p>0,05
Мужчин, %	26(65%)	19(76%)	p>0,05
Женщин, %	14(35%)	6(24%)	p>0,05
Плоскоклеточный рак, %	36(90%)	21(84%)	p>0,05
Больные с N(+) лимфоузлами, %	22(55%)	16(64%)	p>0,05
Коморбидные противопоказания, %	17(42,5%)	10(40%)	p>0,05

По всем показателям, представленным в таблице 6.18, сравниваемые группы больных были сопоставимы ($p > 0,05$). В исследование не были включены больные с признаками отдаленного метастазирования РП на момент начала исследования.

Распределение больных по локализации и протяженности опухоли, перед проведением оперативного лечения с использованием минимальноинвазивных технологий представлено в таблице 6.19.

Таблица 6.19.

Локализация и протяженность опухоли пищевода в группах больных с использованием хирургических минимальноинвазивных технологий

Показатели	МІЕ (n=40)	НМІЕ (n=25)	p
Верхнегрудной отдел пищевода	8(20%)	3(12%)	$p > 0,05$
Среднегрудной отдел пищевода	18(45%)	14(56%)	$p > 0,05$
Нижнегрудной отдел пищевода	14(35%)	12(32%)	$p > 0,05$
Средняя протяженность опухоли, см (рентгеноскопия)	3,3±0,4	5,3±0,6	$p < 0,05$
Протяженность опухоли ≤ 5см, (рентгеноскопия) чел., %	29(72,5%)	13(52%)	$p < 0,05$
Протяженность опухоли > 5см, (рентгеноскопия) чел., %	11(27,5%)	12(48%)	$p < 0,05$

Средняя протяженность опухоли пищевода в группе МІЕ была достоверна меньше, чем в группе больных, кому была выполнена НМІЕ (3,3 см vs 5,3 см, соответственно; $p < 0,05$). Это объяснялось стремлением выполнить минимальноинвазивную эзофагэктомию у пациентов с меньшим распространением опухоли.

Количество больных с протяженностью опухоли свыше 5см в группе МІЕ также было меньше, чем в группе НМІЕ (27,5% vs 48%, соответственно; $p < 0,05$).

Непосредственные результаты только хирургического лечения РП с применением МИТ представлены в таблице 6.20.

Непосредственные результаты только хирургического лечения рака пищевода с применением минимальноинвазивных технологий

Показатели	МІЕ (n=13)	НМІЕ (n=12)	p
Продолжительность операции, мин	294±16	281±18	p>0,05
Количество удаленных лимфоузлов, шт	14,2±2,8	18,6±2,1	p>0,05
Послеоперационные осложнения, чел., %	3(23,1%)	8(66,6%)	p<0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	3(23,1%)	3(25%)	p>0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	-	2(16,6%)	p>0,05
Повторные операции, чел., %	1(7,7%)	1(8,3%)	p>0,05
Летальные исходы, чел., %	1(7,7%)	1(8,3%)	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	16,9±1,3	20,2± 2,4	p>0,05

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

При сравнении непосредственных результатов минимальноинвазивных и гибридных эзофагэктомий значимым различием оказалось только количество послеоперационных осложнений, которых после МІЕ было меньше, чем после НМІЕ (23,1% vs 66,6%, соответственно; p<0,05).

Однако по количеству «тяжелых» осложнений, требовавших повторных операций и пребывания в реанимационном отделении, группы больных не имели значимых различий. Все несостоятельности анастомозов в группе НМІЕ были излечены консервативно.

Таким образом, абсолютно подавляющее большинство непосредственных результатов оперативного лечения РП с использованием МІЕ или НМІЕ были сопоставимы и не имели статистически значимых различий.

После неoadьювантного химиолучевого лечения с ДЛТ, хирургический этап комплексного лечения РП с применением минимальноинвазивных

технологий был проведен 18 пациентам. Непосредственные результаты данного лечения представлены в таблице 6.21.

Таблица 6.21.

Непосредственные результаты комплексного лечения рака пищевода с применением ДЛТ и минимальноинвазивных технологий

Показатели	МІЕ (n=13)	НМІЕ (n=5)	p
Продолжительность операции, мин	295±12	430±20	p<0,05
Количество удаленных лимфоузлов, шт	14,7±1,5	15,1±4,1	p>0,05
Послеоперационные осложнения, чел., %	5(38,4%)	4(80%)	p<0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	2(15,4%)	3(60%)	p<0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	1(7,7%)	4(80%)	p<0,05
Повторные операции, чел., %	2(15,4%)	1(20%)	p>0,05
Летальные исходы, чел., %	1(7,7%)	2(40%)	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	17,1±1,4	35,8± 3,4	p<0,05

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Классификация хирургических осложнений по Dindo D.и соавт.,2004).

При сравнении непосредственных результатов минимальноинвазивных эзофагэктомий было установлено, что уровень послеоперационных осложнений и особенно несостоятельств пищеводно-желудочного анастомоза в группе НМІЕ значительно превышал данные показатели в группе МІЕ (80% и 80% vs 38,4% и 7,7%, соответственно; p<0,05).

Данные факты объяснялись тем, что в 4 из 5 случаев НМІЕ были выполнены вынужденно, из-за конверсии доступа при МІЕ. Этими фактами также объясняется разница в продолжительности операций и длительность послеоперационного периода. Однако по количеству повторных операций, длительности пребывания в реанимационном отделении, а также по уровню послеоперационной летальности группы были сопоставимы (p>0,05).

После неoadьювантного химиолучевого лечения с внутрисветной, брахитерапией хирургический этап комплексного лечения РП с применением МИТ был проведен 22 пациентам. Непосредственные результаты данного лечения представлены в таблице 6.22.

Таблица 6.22.

Непосредственные результаты комплексного лечения рака пищевода с применением внутрисветной брахитерапии и минимальноинвазивных технологий

Показатели	МIE (n=14)	НМIE (n=8)	p
Продолжительность операции, мин	307±14	294±16	p>0,05
Количество удаленных лимфоузлов, шт	13,2±1,2	16,7±2,4	p>0,05
Послеоперационные осложнения, чел., %	7(50%)	1(12,5%)	p>0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	3(21,4%)	-	p>0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	1(7,1%)	-	p>0,05
Повторные операции, чел., %	3(21,4%)	-	p>0,05
Летальные исходы, чел., %	1(7,1%)	-	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	23,1±3,4	20,3± 3,1	p>0,05

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

Различий в непосредственных результатах комплексного лечения РП с применением внутрисветной брахитерапии и минимальноинвазивных технологий в сравниваемых группах выявлено не было.

Обобщенные непосредственные результаты применения минимальноинвазивных эзофагэктомий представлены в таблице 6.23.

Непосредственные результаты применения минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных раком пищевода

Показатели	МІЕ (n=40)	НМІЕ (n=25)	p
Продолжительность операции, мин	298±14	335±18	p<0,05
Количество удаленных лимфоузлов, шт	14±1,8	16,8±2,8	p>0,05
Послеоперационные осложнения, чел., %	15(37,5%)	13(52%)	p>0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+Vст.)*, чел., %	8(20%)	6(24%)	p>0,05
Несостоятельность анастомоза, чел., %	2(5%)	6(24%)	p<0,05
Повторные операции, чел., %	6(15%)	2(8%)	p>0,05
Летальные исходы, чел., %	3(7,5%)	3(12%)	p>0,05
Длительность послеоперационного периода, сут	19±2	25,4± 2,9	p<0,05

Примечание: * IIIb ст.- хирургическое вмешательство под общей анестезией; IVa ст.- жизнеугрожающее осложнение, дисфункция одного органа, требующее лечения в реанимационном отделении; V ст. – смерть больного (Dindo D.и соавт., 2004).

Таким образом, в большинстве случаев не было различий в непосредственных результатах лечения после МІЕ и НМІЕ, связанных как с самостоятельным выполнением минимальноинвазивных операций, так и в составе комплексного лечения.

Выполнение МІЕ статистически значимо сокращало продолжительность операции, по сравнению с гибридными минимальноинвазивными технологиями. Однако объем лимфодиссекции не отличался в сравниваемых группах. Количество послеоперационных осложнений и, особенно, «тяжелых» осложнений в сравниваемых группах также было сопоставимо.

Уровень несостоятельности анастомоза после НМІЕ был значительно выше, чем после МІЕ (24% vs 5%, соответственно; p<0,05). Однако в 3 из 5 случаев несостоятельности анастомоза, возникших в группе НМІЕ, консервативное лечение было успешным, и данное осложнение не повлияло на частоту повторных операций и уровень послеоперационной летальности. Эти

показали, в сравниваемых группах, не имели статистически достоверных различий. Выполнение МІЕ позволило также сократить длительность послеоперационного периода.

После проведенного патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (табл. 6.24)

Таблица 6.24.

Распределение больных по стадиям заболевания после хирургического и комплексного лечения с использованием минимальноинвазивных технологий (TNM 7-й пересмотр, 2009).

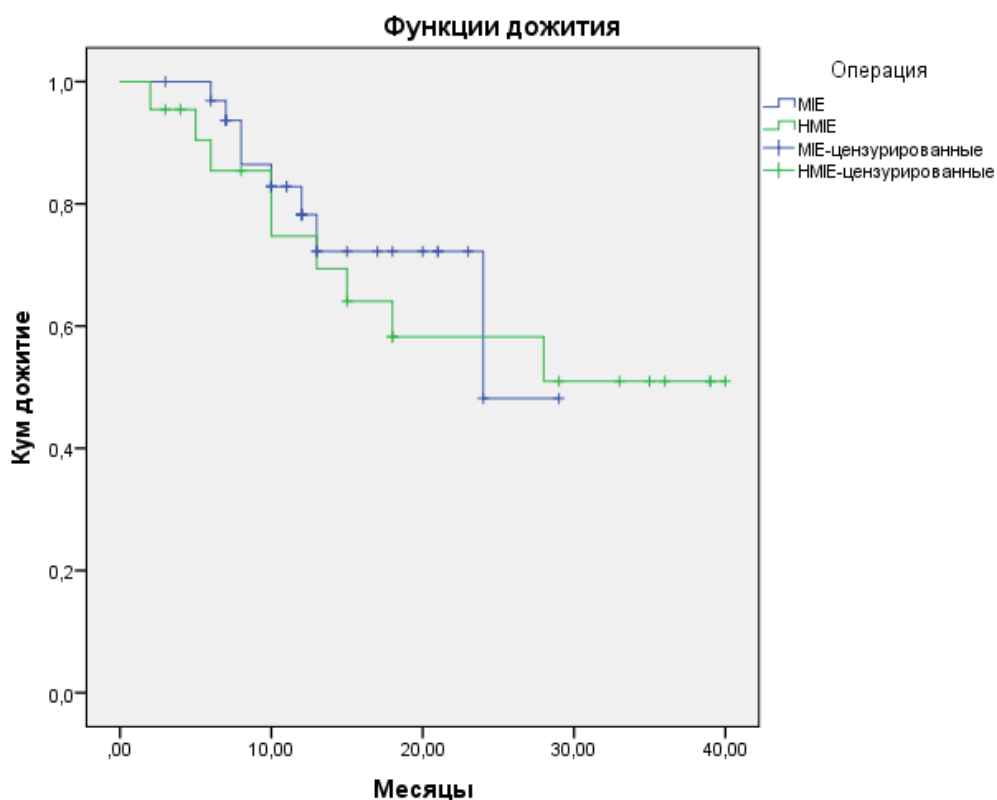
Стадия заболевания (7 - TNM, 2009)	МІЕ (n=40)	НМІЕ (n=25)	p
Полный лечебный патоморфоз опухоли	5(12,5%)	3(12%)	p>0,05
IA	9(22,5%)	-	p<0,05
IB	8(20%)	7(28%)	p>0,05
I стадия	17(42,5%)	7(28%)	p>0,05
IIA	-	3(12%)	p<0,05
IIB	9(22,5%)	2(8%)	p>0,05
II стадия	9(22,5%)	5(20%)	p>0,05
IIIA	2(5%)	4(16%)	p>0,05
IIIB	4(10%)	1(4%)	p>0,05
IIIC	3(7,5%)	5(20%)	p>0,05
III стадия	9(22,5%)	10(40%)	p>0,05

При сравнении результатов распределения по патоморфологическим стадиям заболевания между группами больных, в которых была выполнена минимальноинвазивная эзофагэктомия или гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия, значимых различий выявлено не было, и группы были сопоставимы при оценке отдаленных результатов.

Отдаленные результаты лечения с использованием минимальноинвазивных технологий были прослежены у 33(89,1%) из 37 выживших после выполнения МІЕ пациентов и у 20(90,9%) из 22 выживших после выполнения НМІЕ больных.

Медиана общей выживаемости в группе МІЕ составила 24 мес., среднее время дожития – $22,4 \pm 1,8$ (95СІ:18,7-26,1) мес. В группе НМІЕ медиана общей выживаемости не достигнута, среднее время дожития составило $26,6 \pm 3,3$ (95СІ:20,1-33,2) мес.

При статистическом анализе медиан общей выживаемости и среднего времени дожития группе МІЕ и НМІЕ после только хирургического или комплексного лечения РП с использованием МИТ, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было (Log Rank(Mantel-Cox): Хи-квадрат – 0,222, Ст.СВ – 1, $p=0,638$) (рис. 6.5).



Общие сравнения графика

Параметры	Хи-квадрат	Ст.СВ.	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,222	1	0,638

Рис. 6.5. Сравнение функций дожития у больных РП после хирургического или комплексного лечения с применением минимальноинвазивных технологий

Таким образом, выполнение минимальноинвазивных эзофагэктомий статистически значимо сокращало продолжительность операции, по сравнению с гибридными минимальноинвазивными технологиями. При этом объем лимфодиссекции не отличался в сравниваемых группах.

Количество послеоперационных осложнений и, особенно, «тяжелых» в анализируемых группах также было сопоставимо. Уровень несостоятельности анастомоза после НМІЕ был значительно выше, чем после МІЕ (24% vs 5%, $p < 0,05$). Однако в большинстве случаев данное осложнение было излечено консервативно, и не повлияло на уровень послеоперационной летальности. Выполнение МІЕ также позволило сократить длительность послеоперационного периода.

При статистическом анализе медиан общей выживаемости и среднего времени дожития группе МІЕ и НМІЕ после только хирургического или комплексного лечения рака пищевода, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак пищевода в настоящее время остается тяжелейшим и трудно поддающимся лечению онкологическим заболеванием с высоким показателем летальности и крайне низким уровнем медианы выживаемости пациентов. Одногодичная летальность при РП находится на первом месте среди онкологических больных. В течение 1-го года с момента установления диагноза погибает до 65-80% больных.

За последние 20 лет тактика лечения РП подверглась существенной эволюции. Неудовлетворительные результаты только хирургического метода заставляют использовать мультидисциплинарный подход в лечении РП. Проведено множество исследований направленных на улучшение результатов лечения. Однако результаты множества исследований носят неоднозначный, а подчас и противоречивый характер. Разнородные группы пациентов, биология опухоли и ее ответ на лечение, а также отсутствие стандартов хирургического лечения объясняют различные результаты в клиниках, занимающихся лечением РП.

В настоящее время нет мирового консенсуса о стратегии лечения РП. По мере углубления знаний и понимания причин и механизмов развития РП, закономерно расширяется круг нерешенных теоретических и практических вопросов диагностики и лечения данного заболевания.

Актуальность проблемы лечения РП определила основную цель настоящего исследования - улучшение непосредственных и отдаленных результатов консервативного и комплексного лечения больных раком пищевода путем использования брахитерапии как в самостоятельном режиме, так и в составе предоперационной химиолучевой терапии и минимальноинвазивных хирургических технологий.

При проведении исследования были поставлены следующие задачи:

1. Выполнить ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения больных раком пищевода.

2. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты консервативного лучевого и химиолучевого лечения рака пищевода с использованием дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, сочетанной лучевой терапии.

3. Оценить возможности применения аргоноплазменной реканализации опухолевого стеноза пищевода как самостоятельного эндоскопического метода или в составе комплексного лечения рака пищевода.

4. Изучить влияние протяженности опухоли пищевода на непосредственные и отдаленные результаты при использовании различных методов лечения рака пищевода.

5. Определить эффективность использования неoadъювантной химиолучевой терапии, основанной на сочетании брахитерапии и химиотерапии, в комплексном лечении рака пищевода.

6. Сравнить эффективность комплексного подхода с использованием дистанционной лучевой терапии и брахитерапии при лечении рака пищевода.

7. Изучить возможности применения минимальноинвазивных технологий в только хирургическом и комплексном лечении рака пищевода.

Для решения поставленных задач был проведен анализ результатов обследования и лечения 556 больных РП, проходивших лечение в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, за период с января 1995 года по июль 2015 года.

С 1995 по 2013 год консервативное лучевое лечение РП получило 158 пациентов. Была использована ДЛТ, брахитерапия и сочетанная ЛТ. Средний возраст больных составил 65 лет. В абсолютном большинстве случаев - 96,8% (153 из 158) морфологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

Консервативное лечение РП с использованием ДЛТ было проведено 69 пациентам (СОД $52 \pm 1,2$ Гр, РОД 2 Гр).

Осложнения, связанные с ДЛТ, возникли в 34,7% случаев. Доминирующим из осложнений был лучевой рубцовый эзофагит, который

возник в 71,3% случаев. В 5,8% случаев осложнения носили серьезный характер и изменили дальнейшую тактику лечения. Продолжительность госпитализации составила $57,5 \pm 3,4$ суток.

Медиана общей выживаемости составила 15 месяцев, безрецидивной выживаемости – 7 месяцев. Общая 5-летняя выживаемость была на уровне 3,4%. Статистический анализ полученных результатов продемонстрировал, что протяженность опухоли свыше 5 см ухудшала показатели медианы общей выживаемости более чем в 2 раза (10 мес. vs 24 мес.; $p=0,001$).

Внутрипросветная брахитерапия была выполнена 35 пациентам РП. В большинстве случаев лечение осуществлялось с целью купирования симптомов дисфагии (СОД 21Гр, РОД 7Гр).

Осложнения, связанные с внутрипросветным облучением опухоли возникли в 40% случаев, но только в 2,8% случаев они имели серьезный характер, изменивший тактику лечения. Продолжительность госпитализации составила $34,3 \pm 2,9$ суток.

Медиана общей выживаемости после брахитерапии пищевода была 12 месяцев, безрецидивной выживаемости - 4 месяца. Общая 5-летняя выживаемость составила 3,3%. Протяженность опухоли свыше 5 см ухудшала показатели медианы общей выживаемости более чем в 1,5 раза (9 мес. vs 15 мес.; $p=0,03$).

Сочетанную ЛТ по поводу РП получили 54 пациента. После предварительного планирования осуществлялась ДЛТ опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования (СОД $40 \pm 1,2$ Гр, РОД 2 Гр). Брахитерапия проводилась в режиме СОД 21Гр, РОД 7Гр – 33(61,1%) чел. или СОД 20Гр, РОД 10Гр – 21(38,9%) чел. Брахитерапия выполнялась в трех вариантах: за неделю до начала ДЛТ, синхронно или через неделю после окончания ДЛТ.

Осложнения во время сочетанной ЛТ возникли в 59% случаев. Доминирующим осложнением был лучевой стеноз пищевода - 56,2% случаев.

Данное осложнение наиболее часто возникало при использовании брахитерапии перед ДЛТ. Развившиеся осложнения в 14,8% случаев были причиной незавершенности лечения. Продолжительность госпитализации составила $65,2 \pm 2,8$ суток.

Сочетанный характер ЛТ не улучшил отдаленные результаты лечения. Медиана общей выживаемости составила 11 мес., безрецидивной выживаемости – 5 мес. Общая 5-летняя выживаемость составила всего 2%. Статистический анализ полученных результатов продемонстрировал, что протяженность опухоли при проведении сочетанной ЛТ не влияла на отдаленные результаты ($p=0,722$).

Анализ результатов лечения 158 больных РП, которым проводилась только ЛТ, показал, что количество осложнений, связанных с проводимым лечением, составило 34,7% – 59,2%. Возникшие осложнения в 2,8% - 14,8% случаев были причиной незавершенности лечения. При использовании брахитерапии, количество осложнений, вызвавших прекращение лечение, по сравнению с сочетанной ЛТ, было наименьшим (2,8% vs 14,8%; $p<0,05$). Летальных исходов, непосредственно связанных с ЛТ в сравниваемых группах, не было. Непосредственные результаты использования брахитерапии были сопоставимы с результатами применения ДЛТ при консервативном лечении РП ($p>0,05$).

Относительно низкий уровень осложнений при проведении брахитерапии пищевода был связан с продолжительностью госпитализации, которая при внутрисветном облучении опухоли пищевода была наименьшей и составила 35 суток, по сравнению с 58 - 60 сутками при проведении ДЛТ или сочетанной ЛТ ($p<0,05$).

Медиана общей выживаемости у больных РП, получивших только ЛТ, составила $12 \pm 0,9$ мес., причем статистических различий, связанных с методом лучевой терапии (ДЛТ, брахитерапия или сочетанная ЛТ) не было ($p=0,534$).

Одногодичная выживаемость больных РП после ЛТ в сравниваемых группах была 33,3% – 44,8%, 5-летняя выживаемость – 3,3%. Статистически значимого улучшения выживаемости, связанного с методом облучения, отмечено не было ($p > 0,05$).

Протяженность опухоли была существенным фактором, влияющим на отдаленные результаты после ЛТ. При протяженности опухоли менее 5 см медиана общей выживаемости была $19 \pm 4,1$ мес., в то время как при протяженности опухоли свыше 5 см медиана общей выживаемости была достоверно меньше и составила $11 \pm 0,7$ мес. ($p = 0,01$). Метод облучения не влиял на отдаленные результаты в сравниваемых группах ($p = 0,730$).

Таким образом, консервативная ЛТ у больных РП сопровождалась низкими показателями отдаленной выживаемости, а протяженность опухоли свыше 5 см являлась неблагоприятным прогностическим фактором. Результаты выживаемости при использовании брахитерапии и ДЛТ были сопоставимы, однако длительность пребывания больных в стационаре при проведении внутрисветного облучения и количество тяжелых осложнений было значительно меньше, чем при использовании других методов облучения. Сочетанная ЛТ ассоциировалась с наибольшим количеством осложнений и, как следствие, максимальным сроком пребывания больных в стационаре.

С целью улучшения отдаленных результатов лечения больных РП лучевую терапию стали комбинировать с химиотерапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения.

С 2009 по 2015 год комбинированную ХЛТ получило 68 пациентов. Средний возраст больных был 61 год. В абсолютном большинстве случаев (95,5%) морфологически был верифицирован плоскоклеточный РП.

В зависимости от вида ЛТ в составе комбинированного лечения, были оценены результаты лечения в трех группах. В первой группе ($n = 27$) проводилась ХЛТ с использованием ДЛТ («ДЛТ+ХТ»), вторая ($n = 16$) – с

использованием брахитерапии («БТ+ХТ»), в третьей (n=25) комбинированная ХЛТ проводилась с сочетанной ЛТ («СЛТ+ХТ»).

После предварительного планирования проводилась ДЛТ (СОД $39,1 \pm 2,8$ Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с ДЛТ. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

При консервативном химиолучевом лечении РП с использованием ДЛТ, осложнения развились в 59,2% случаев. Ведущим осложнением был лучевой рубцовый эзофагит - 37,6% случаев. Возникшие осложнения в 18,5% случаев изменили режим проведения консервативной ХЛТ, а в 7,4% случаях закончились летальным исходом. Причинами летальных исходов была острая сердечно-сосудистая недостаточность и тромбоэмболия легочной артерии. Продолжительность госпитализации составила $43,7 \pm 5$ суток.

Медиана общей выживаемости была 6 мес. Одногодичная выживаемость составила 13,6%, а общая 5-летняя выживаемость была 4,5%. Учитывая небольшое количество больных (4 чел.) с протяженностью опухоли меньше 5 см, статистический анализ зависимости выживаемости от протяженности опухоли в группе консервативной «ДЛТ+ХТ» не проводился.

Консервативная ХЛТ с использованием брахитерапии была применена у 16 больных РП. Внутрипросветное облучение выполнялось в режиме СОД 21 Гр, РОД 7 Гр. Химиотерапия начиналась одновременно с внутриволостным облучением. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением брахитерапии, возникли в 43,7% случаев. Доминирующим осложнением - 57,1% был лучевой рубцовый эзофагит. В 12,5% случаев развившиеся осложнения были причиной прекращения лечения. Летальных исходов, связанных с проводимым лечением, не было. Продолжительность госпитализации составила $37,9 \pm 2,9$ суток.

Медиана общей выживаемости у больных, получивших консервативную ХЛТ с брахитерапией, составила 8 месяцев. Одногодичная выживаемость в

группе «БТ+ХТ» была 31,2%. Отдаленная 3-х и 5-летняя выживаемость не рассчитывалась по причине малого срока наблюдения.

Консервативная ХЛТ рака пищевода с использованием сочетанной ЛТ была проведена 25 больным. Брахитерапия выполнялась в режиме СОД-21Гр, РОД-7Гр. Химиотерапия начиналась одновременно с ЛТ. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней. ДЛТ проводилась через 7-10 дней после окончания внутрисветного облучения в режиме СОД $37,7 \pm 1,9$ Гр, РОД 2 Гр.

Осложнения лечения возникли в 56% случаев. Доминирующим осложнением – 64,5% был лучевой рубцовый эзофагит. В 20% случаях, развившиеся осложнения были причиной досрочного прекращения химиолучевого лечения. В одном случае (4%) комбинированное химиолучевое лечение с использованием сочетанной ЛТ закончилось летальным исходом. Причиной летального исхода была острая сердечно-сосудистая недостаточность. Продолжительность госпитализации составила $56,7 \pm 3,1$ суток.

Медиана общей выживаемости в группе «СЛТ+ХТ» составила 14 ± 3 мес., а годовичная выживаемость была 51,1%, 3-х летняя – 8,7%, 5-летняя выживаемость не была достигнута.

Таким образом, консервативная ХЛТ рака пищевода также сопровождалось высоким уровнем осложнений в ходе лечения. Высокий уровень осложнений был причиной досрочного прекращением лечения. Максимальное количество осложнений - 59,2% и летальных исходов - 7,4% было связано с проведением комбинированной ХЛТ с использованием ДЛТ. Развившиеся осложнения в 25,5% случаев были причиной незавершенности лечения. Наименьшее количество осложнений - 43,7% и, связанных с ними прекращений лечения - 12,5%, было в группе «БТ+ХТ». Комбинированная ХЛТ с сочетанной ЛТ сопровождалась осложнениями в 56% случаев и прекращением лечения в 20%. При использовании данного метода лечения летальные исходы отмечены в 4% случаев. Однако статистически значимых

различий эти показатели в сравниваемых группах не имели ($p>0,05$). Продолжительность лечения при использовании брахитерапии была достоверно ниже, по сравнению с продолжительностью лечения, с использованием сочетанной ЛТ (37,9 дней vs 56,7 дней; $p<0,05$).

Отдаленные результаты лечения РП с использованием комбинированной ХЛТ также оказались неудовлетворительными. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что медиана общей выживаемости у больных РП, получавших только консервативное химиолучевое лечение, составила $9\pm 1,4$ мес. Использование консервативной ХЛТ с сочетанной ЛТ статистически достоверно увеличивало медиану общей выживаемости до 14 мес. ($p=0,019$). Однако данный метод сопровождался незавершенностью лечения в 20% случаев и 4% летальностью.

Достоверных различий в отдаленных результатах лечения больных с использованием комбинированной ХЛТ с ДЛТ в сравнении с комбинированным лечением и применением брахитерапии получено не было. В данных группах больных протяженность опухоли также была значимым фактором прогноза заболевания.

При анализе отдаленных результатов, в зависимости от протяженности опухоли было установлено, что при протяженности опухоли меньше 5см медиана общей выживаемости составила $14\pm 4,6$ мес., а при протяженности опухоли свыше 5см – $8\pm 0,8$ месяцев. Различия были статистически достоверны ($p=0,01$). Медианы общей выживаемости в группе «ДЛТ+ХТ» и «БТ+ХТ» не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

Одногодичная выживаемость в группе «СЛТ+ХТ» была 52,1%, что было достоверно выше, чем в группе «БТ+ХТ» - 31,2% и в группе «ДЛТ+ХТ» - 13,6% ($p<0,05$). Показатели выживаемости в группе «БТ+ХТ» и «ДЛТ+ХТ» не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

Таким образом, консервативное химиолучевое лечение с сочетанной ЛТ у больных РП статистически достоверно увеличило показатели общей

выживаемости. Однако данный метод лечения сопровождался большим количеством осложнений и, связанных с этим незавершенностью лечения. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного химиолучевого лечения при использовании как внутрисветного облучения, так и ДЛТ были сопоставимы. Однако количество тяжелых осложнений, а также длительность пребывания больных в стационаре при проведении брахитерапии, были значительно меньше, чем при использовании других методов облучения. Неудовлетворительные результаты лечения в группе «ДЛТ+ХТ» можно объяснить тем, что больше половины больных имели локализацию опухоли в верхнегрудном и шейном отделе пищевода. Данные локализации РП наиболее трудно поддаются лечению.

С 2001 по 2015 год только симптоматическое эндоскопическое лечение РП, направленное на устранение симптомов дисфагии, проведено 112 пациентам. Средний возраст больных составлял 65 лет. В абсолютном большинстве случаев – 91,9% морфологически был верифицирован плоскоклеточный РП. В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на две группы. В первой группе (n=61) аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода выполнялась самостоятельно («АПР»). Во второй группе (n=51) АПР проводили как подготовительный этап перед стентированием пищевода («АПР+Стент»). В исследование не вошли больные, которые ранее получали лучевое (химиолучевое лечение), а также те, кто после АПР получил другой вид лечения.

Осложнения, связанные с процедурой АПР, возникли в 6,5% случаев. АПР опухолевого стеноза была неэффективна в 4,9% случаев. Летальных исходов не было. Продолжительность госпитализации составила $24,2 \pm 1,7$ суток.

Медиана общей выживаемости у больных, кому выполнялась только АПР, составила $5 \pm 0,5$ (95CI:3,8-6,1) мес. Одногодичная выживаемость была 6,8%.

Эндоскопическое стентирование после АПР было выполнено 51 пациенту. Осложнения, связанные непосредственно с процедурой стентирования возникли в 9,8% случаях. В 3,9% случаев, по причине особенностей опухолевого роста, попытка стентирования пищевода оказалась безуспешной. Летальных исходов не было. Продолжительность госпитализации составила $21,2 \pm 1,5$ суток.

Медиана общей выживаемости в группе больных, кому после АПР выполнялось стентирование, составила $4 \pm 0,6$ (95CI:2,8-5,1) мес. Одногодичная выживаемость была 2,4%.

При сравнительном анализе было установлено, что проведенное симптоматическое эндоскопическое лечение РП было эффективно и сопровождалось невысоким уровнем осложнений. Безуспешными попытки АПР опухолевого стеноза пищевода и постановки саморасправляющегося покрытого нитинолового стента были только в 3,9% - 4,9% случаев. Летальных исходов, связанных с проводимым лечением, не было. Средняя продолжительность госпитализации составила 22 дня. Статистически значимых различий в сравниваемых группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Медиана общей выживаемости у больных, получавших только симптоматическое эндоскопическое лечение, составила $5 \pm 0,4$ (95CI:4,1-5,8) мес. Статистических различий в общей выживаемости, связанных с методом симптоматической эндоскопической терапии (АПР vs АПР+стент) получено не было ($p = 0,365$).

Проводимые амбулаторно сеансы АПР, направленные на поддержание просвета пищевода, могли быть альтернативой стентированию пищевода, поскольку наличие стента в просвете пищевода часто сопровождалось дискомфортом и болевым синдромом.

С 2003г по 2013г паллиативная химиотерапия после АПР опухолевого стеноза проведена 36 пациентам РП (группа «АПР+ХТ»). В 91,6% (33 из 36) случаях опухоль была представлена плоскоклеточным раком. У всех больных

на момент начала лечения были диагностированы отдаленные метастазы. Использовалась стандартная платиносодержащая схема химиотерапии (цисплатин+5-фторурацил). Перед началом химиотерапии проводилась АПР опухолевого стеноза, направленная на купирование симптомов дисфагии.

Проведение паллиативной химиотерапии у больных раком пищевода IV стадии сопровождалось осложнениями в 36,1% случаев. Летальных исходов не было. Распространенный характер заболевания, а также алиментарный дефицит, обусловленный предшествующей дисфагией, был причиной высокого уровня осложнений и, как следствие этого, только 30,5% больных получили 3 и больше циклов паллиативной химиотерапии. В среднем пациенты смогли получить только 2 ($2,1 \pm 0,2$) цикла химиотерапии.

Отдаленные результаты лечения были оценены у 26(72,2%) больных в группе «АПР+ХТ». Медиана общей выживаемости у больных РП IV стадии, получавших паллиативную химиотерапию составила $6,1 \pm 1,1$ мес., одногодичная выживаемость – 9,1%.

Отдаленные результаты группы «АПР+ХТ» сопоставлены с результатами лечения больных РП IV стадии, получавших только симптоматическую эндоскопическую терапию ($n=22$). Общая медиана выживаемости в группе больных РП IV стадии, получавших только симптоматическое эндоскопическое лечение составила только $2 \pm 0,4$ мес., одногодичная выживаемость – 4,5%. Статистические различия в медиане общей выживаемости, связанные с использованием паллиативной химиотерапии в группах больных с отдаленными метастазами РП были значимы ($p=0,0001$).

Добавление к лечению паллиативной химиотерапии позволило достоверно улучшить отдаленные результаты лечения. Однако данный метод лечения был сопряжен с большим количеством осложнений и, как следствие, незавершенностью лечения. Особенности течения РП, и наличие

алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией, требовали индивидуального подхода в назначении паллиативной химиотерапии.

Таким образом, как непосредственные, так и отдаленные результаты консервативного лечения РП были неудовлетворительными. Протяженность опухоли свыше 5 см являлась фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Непосредственные и отдаленные результаты лучевого лечения с использованием ДЛТ или внутрисветовой брахитерапии были сопоставимы. Сочетанная лучевая терапия РП сопровождалась высоким уровнем осложнений. Добавление химиотерапии к лучевой терапии не ассоциировалось с улучшением результатов лечения. Высокий уровень осложнений, связанных с лечением был причиной незавершенности ХЛТ в 12-20% всех случаев.

Применение комбинированного химиолучевого лечения с сочетанной лучевой терапией увеличило медиану общей выживаемости больных, однако данный метод лечения сопровождался самым высоким процентом случаев незавершенности лечения. Эндоскопическая АПР опухолевого стеноза пищевода была высокоэффективным методом восстановления просвета пищевода. Данный метод симптоматического лечения мог использоваться как самостоятельно, так и перед стентированием пищевода. Добавление к симптоматическому эндоскопическому лечению паллиативной химиотерапии позволяло достоверно улучшить отдаленные результаты лечения. Однако данный метод лечения был сопряжен с большим количеством осложнений и, как следствие, незавершенностью лечения. Особенности течения РП, и наличие алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией, требовали индивидуального подхода в назначении паллиативной химиотерапии.

С 1995 по 2015 год только хирургический метод лечения РП был применен у 86 чел. (группа «Хирургия» ретроспективно-проспективное исследование). Преимущественной локализацией РП был среднегрудной отдел – 61,7%. В подавляющем большинстве случаев – 89,6% опухоль была представлена плоскоклеточным раком пищевода.

Больных РП I ст. было 34,9%; II ст. – 26,7%; III ст. – 38,4% (7-TNM,2009). В 54,7% (47 из 86) случаев протяженность опухоли пищевода была свыше 5 см. По данным обследования у 40,6% больных имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

При только хирургическом методе лечения РП наиболее часто - 65,2% выполнялась операция Льюиса с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости. Минимальноинвазивные технологии при хирургическом лечении РП использовались в 29% случаев. Операция МакКена была выполнена в 5,8% случаев.

Операции при РП сопровождались высоким уровнем послеоперационных осложнений - 51,4% и летальности - 12,8%.

Наибольшее количество осложнений было связано с развитием послеоперационной пневмонии - 31% от всех осложнений. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 6,9% случаев. Данное осложнение в большинстве случаев закончилось летальным исходом. Так из 6 возникших несостоятельств анастомоза 4(66,6%) закончились смертью больного. Способ формирования анастомоза (ручной или аппаратный) не влиял на частоту возникновения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза ($p>0,05$).

Уровень послеоперационных осложнений и летальности был связан с протяженностью опухоли пищевода. При протяженности опухоли пищевода меньше 5см, доля послеоперационных осложнений была 41%, летальности – 5,1% случаев. При протяженности опухоли свыше 5см уровень послеоперационных осложнений возрастал до 59,5% случаев, летальности - до 19,1% случаев. Данные различия имели статистически достоверный характер ($p<0,05$). Продолжительность послеоперационного периода составила $25,3\pm 2,1$ дня.

При анализе отдаленных результатов было установлено, что однолетняя общая выживаемость была 65,4%, 3-х летняя – 21,8%, 5-летняя выживаемость

– 9,1%. Ожидаемая 3-х и 5-летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, составила $25\pm 7\%$, соответственно от всех случаев.

Медиана общей выживаемости после только хирургического лечения составила $26\pm 5,6$ мес., медиана безрецидивной выживаемости - $19\pm 9,1$ мес. При патоморфологической I ст. заболевания медиана общей выживаемости была $37\pm 7,9$ мес., при II ст. - 28 ± 12 мес., а при III стадии – только $12\pm 1,7$ мес. ($p=0,007$).

Помимо патоморфологической стадии заболевания, протяженность опухоли пищевода существенно влияла на отдаленные результаты лечения. Так при протяженности опухоли свыше 5 см, медиана общей выживаемости составила всего $13\pm 1,8$ мес., а при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана общей выживаемости была $47\pm 17,8$ мес. ($p=0,002$).

С целью улучшения результатов лечения РП, был применен метод неoadьювантной химиолучевой терапии с использованием ДЛТ.

С 2009 по 2015 год в проспективном исследовании влияния неoadьювантного лечения с использованием ДЛТ в комплексном лечении РП приняло участие 37 чел. (группа «НАДЛТ+ХТ»). У большинства больных - 43,2% РП локализовался в среднегрудном отделе. В подавляющем большинстве случаев - 94,5% опухоль была представлена плоскоклеточным раком.

Больных РП II ст. было 24,3%; III ст. – 75,7% (7- TNM,2009). Протяженность опухоли свыше 5 см была в 75,7% случаев. У 83,7% больных были признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Перед началом индукционного лечения в 43,2% случаев проводилась АПР опухолевого стеноза с целью уменьшения симптомов дисфагии.

После предварительного планирования проводилась ДЛТ опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования (СОД $41,3\pm 1,1$ Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с лучевой терапией.

Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Данный метод неoadьювантного лечения сопровождался высоким уровнем осложнений - 56,7% и в одном случае - 2,7% закончилась летальным исходом. Ведущим осложнением неoadьювантного лечения – 43,2% был рубцовый лучевой эзофагит.

Развившиеся осложнения и прогрессирование заболевания у 18,9% больных не позволили выполнить хирургический этап лечения. Для этих больных проведенное химиолучевое лечение стало окончательным методом.

Длительность восстановительного периода после НАДЛТ+ХТ в среднем составляла $63,5 \pm 5,1$ суток.

После проведенной индукционной ХЛТ 30 пациентам РП было выполнено оперативное лечение. При оценке эффективности проведенного индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 23,3%, то после неoadьювантного лечения их количество возросло до 76% ($p < 0,05$).

Проведенное неoadьювантное лечение с использованием ДЛТ позволило уменьшить среднюю протяженность опухоли пищевода в группе больных с $6,5 \pm 0,3$ см до $4,1 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$).

В большинстве случаев - 60,2% выполнялись операции с использованием минимальноинвазивных технологий (эзофагэктомия с ретростернальной пластикой пищевода узким желудочным стеблем и формированием аппаратного анастомоза на шее). Операция Льюиса с исполнением пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правой плевральной полости ручным способом была выполнена в 26,6% случаев. Экстирпация пищевода типа МакКена – 13,2% случаев.

Непосредственные результаты хирургического лечения после неoadьювантного химиолучевого лечения с использованием ДЛТ также были неудовлетворительными. Послеоперационные осложнения возникли в 53,3% случаев и в 16,6% закончились летальным исходом.

Наибольшее количество осложнений было связано с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза, которая возникла в 20% случаев. Все анастомозы локализовались на шее. Способ формирования анастомоза (ручной или аппаратный) не влиял на частоту возникновения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза ($p > 0,05$).

Уровень послеоперационной летальности был связан с выраженностью местного регресса опухоли пищевода после проведенной ХЛТ. При протяженности опухоли пищевода меньше 5см летальность составила – 4,3%, тогда как при протяженности опухоли свыше 5см летальность была уже 57,1% ($p < 0,05$).

Продолжительность послеоперационного периода составила $24 \pm 1,9$ суток.

При использовании индукционного химиолучевого лечения с ДЛТ полный лечебный патоморфоз опухоли (pT0N0M0) был достигнут в 26,6% случаев. Проведение неoadьювантной ХЛТ позволило в 56,6% случаев получить полный или умеренный ответ опухоли на предоперационное лечение. В 43,4% случаях РП был или малочувствителен или нечувствителен к индукционной ХЛТ.

При анализе отдаленных результатов было установлено, что медиана общей выживаемости после неoadьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ составила $24 \pm 3,8$ мес. Однолетняя выживаемость в данной группе больных была 56,5%, 3-х летняя – 13% больных. Пятилетняя выживаемость еще не достигнута.

Ожидаемая 3-х летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, составила $21 \pm 1,7\%$ случаев. Статистически значимых различий в

отдаленных результатах, связанных с патоморфологической стадией заболевания выявлено не было ($p=0,717$).

Таким образом, метод комплексного лечения РП с использованием неоадьювантной ХЛТ и ДЛТ ассоциировался с высоким уровнем осложнения. В 18,9 % случаях неоадьювантное лечение было прервано и больные не получили предполагаемого в дальнейшем хирургического этапа лечения. Проведенная ХЛТ позволила увеличить количество больных с протяженностью опухоли пищевода меньше 5 см с 23,3% до 76% ($p<0,05$). В 26,6% случаев проведенное лечение позволило достигнуть полного лечебного патоморфоза опухоли.

Послеоперационные осложнения возникли в 53,3% случаев и в 16,6% закончились летальным исходом. Ведущей причиной осложнений и летальных исходов была несостоятельность эзофагогастроанастомоза (20%). Высокая частота несостоятельности анастомоза, вероятно, обусловлена предшествующим методом химиолучевого лечения.

Неудовлетворительные результаты применения неоадьювантного химиолучевого лечения с ДЛТ, связанные с высоким уровнем осложнений и летальности, заставили искать новые методы лечения РП.

В проспективном исследовании значения неоадьювантной ХЛТ с применением внутрисветовой брахитерапии в комплексном лечении РП с 2008 по 2015 год приняло участие 59 чел. (группа «НАБТ+ХТ»).

Преимущественной локализацией РП был среднегрудной отдел - 49,2%. В подавляющем большинстве случаев - 93,2% опухоль была представлена плоскоклеточным раком.

Больных РП I ст. было 1,7%; II ст. было 27,1%; III ст. – 71,2% (7-TNM,2009). Протяженность опухоли свыше 5 см была в 79,7% случаев. У 72,8% больных, по данным обследования, имелись признаки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Перед началом индукционного лечения в 67,8% случаев проводилась АПР опухолевого стеноза с целью уменьшения симптомов дисфагии.

Внутрипросветная брахитерапия проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDR на опухоль пищевода (СОД 21Гр, РОД 7Гр, один раз в неделю) Химиотерапия начиналось одновременно с брахитерапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Индукционная ХЛТ с брахитерапией не сопровождалась высоким уровнем осложнений - 38,9%, характерным для комбинированного химиолучевого лечения. Летальных исходов, связанных с проведением неoadьювантного лечения, не было. Ведущим осложнением ХЛТ с использованием брахитерапии был рубцовый лучевой эзофагит - 56,7% всех осложнений. Развившиеся осложнения и прогрессирование заболевания только в 6,7% случаев не позволили выполнить хирургический этап лечения. Для этих больных проведенное химиолучевое лечение стало окончательным методом.

При оценке эффективности проведенного индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 20%, то после неoadьювантного лечения их количество возросло до 69,1% ($p < 0,05$).

Длительность восстановительного периода после неoadьювантной ХЛТ с брахитерапией в среднем составила $48,8 \pm 3,5$ суток.

После проведенной индукционной ХЛТ 55 пациентам РП проведено оперативное лечение.

В большинстве случаев - 52,8% была выполнена операция Льюиса. Минимальноинвазивные и гибридные эзофагэктомии выполнены в 40% случаев. Операция МакКена – 7,2% случаев. Ручной пищеводно-желудочный анастомоз был сформирован в 72,7% случаев, аппаратный – 27,3% случаях.

Послеоперационные осложнения возникли в 36,3% случаев и в 3,6% случаев закончились летальным исходом. Наибольшее количество осложнений было связано с развитием послеоперационной пневмонии, которая возникла в 35% случаев всех осложнений. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла у одного (1,8%) из 55 больных. Уровень послеоперационных осложнений и летальности после неoadьювантной ХЛТ с использованием брахитерапии не был связан с длиной опухоли пищевода.

Продолжительность послеоперационного периода после комплексного лечения с использованием НАБТ+ХТ составила $23,4 \pm 1,9$ дня.

Индукционная ХЛТ с применением брахитерапии позволила добиться полного лечебного патоморфоза опухоли (pT0N0M0) в 20,1% случаев.

Проведенное неoadьювантное лечение позволило в 40,2% случаев получить полный или умеренный ответ опухоли. В 59,8% случаях РП был или малочувствителен или нечувствителен к индукционной ХЛТ.

При анализе отдаленных результатов было установлено, что медиана общей выживаемости после неoadьювантной ХЛТ с использованием брахитерапии составила $38 \pm 9,2$ мес. Медиана безрецидивной выживаемости была $34 \pm 9,1$ мес.

Однолетняя общая выживаемость составила 77,3%; 3-х летняя – 32%; 5-летняя – 13,2%. Ожидаемая 5-летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, была $39 \pm 8\%$ от всех больных, получивших комплексное лечение с брахитерапией.

При использовании неoadьювантной ХЛТ с брахитерапией были выявлены статистически значимые различия в отдаленных результатах, связанные с патоморфологической стадией заболевания. Так медиана общей выживаемости в группе ранних стадий заболевания и полного лечебного патоморфоза опухоли составила 44 мес., а в группе с III стадией заболевания только 23 месяца ($p=0,027$).

При протяженности опухоли свыше 5 см, медиана выживаемости составила $32 \pm 5,7$ мес., а при протяженности опухоли меньше 5 см, медиана выживаемости была $38 \pm 13,9$ мес.

Данные показатели не имели статистически значимых различий ($p=0,697$), что свидетельствует об отсутствии зависимости продолжительности жизни от протяженности опухоли после комплексного лечения РП с использованием неoadъювантной ХЛТ с брахитерапией. Данный факт, вероятно можно объяснить изменением биологии опухоли под влиянием проведенной химиолучевой терапии.

При сравнительном анализе результатов лечения было установлено, что количество больных с ранними (I и II стадия) стадиями РП в группе «Хирургия» было достоверно больше, чем в группах комплексного лечения ($p < 0,05$). Также в группе только хирургического лечения было статистически значимо больше больных с протяженностью опухоли меньше 5 сантиметров. Группы комплексного лечения («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») были сопоставимы и не имели статистически значимых различий по протяженности опухоли и клинической стадии заболевания ($p > 0,05$).

Уровень осложнений, связанных с проведением НАДЛТ+ХТ по сравнению с НАБТ+ХТ был статистически значимо выше ($56,7\%$ vs $38,9\%$, соответственно; $p < 0,05$). В группе «НАДЛТ+ХТ» общее количество выбывших больных из проспективного исследования составило $18,9\%$ пациентов, в то время как в группе «НАБТ+ХТ» только $6,7\%$ пациентов ($p < 0,05$).

Проведенная ХЛТ в неoadъювантном режиме позволила более чем в 3 раза увеличить количество больных, у кого опухоль пищевода стала меньше 5 см. Достоверных различий зависимости уменьшения протяженности опухоли от метода комплексного лечения (НАДЛТ+ХТ или НАБТ+ХТ) выявлено не было ($p > 0,05$).

Однако длительность восстановительного периода после второго цикла химиотерапии перед операцией у больных, получивших НАБТ+ХТ, была значительно короче, чем у больных в группе НАДЛТ+ХТ (48,8 сут. vs 63,5 сут.; $p < 0,05$).

Объем оперативного лечения определялся локализацией опухоли, вовлечением соседних органов, а также традициями клиники, существовавшими во время проведения ретроспективного и проспективного исследований.

Уровень послеоперационных осложнений в группе «Хирургия» был высок и не отличался от уровня осложнений в группе «НАДЛТ+ХТ» (51,1% vs 53,3%, соответственно; $p > 0,05$). Количество послеоперационных осложнений в группе «НАБТ+ХТ» было достоверно меньше и составило 34,5% ($p < 0,05$).

Наибольшее количество «тяжелых» осложнений, связанных с повторными операциями под общей анестезией или пребыванием в реанимационном отделении было в группе «Хирургия», а наименьшее количество в группе «НАБТ+ХТ» (34,8% vs 9%, соответственно; $p < 0,05$).

Ведущим послеоперационным осложнением в группе «НАДЛТ+ХТ» была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (в 37% случаев всех осложнений). Высокий уровень несостоятельности анастомоза, вероятно, обусловлен предшествующей ДЛТ, которая негативно влияла на заживление анастомоза.

Наибольшее количество летальных исходов было в группе «НАДЛТ+ХТ», а наименьшее также в группе «НАБТ+ХТ» (16,6% vs 3,6%, соответственно; $p < 0,05$). Уровень послеоперационной летальности в группе «Хирургия» также был высоким и составил 12,8% от всех случаев.

Длительность послеоперационного периода в сравниваемых группах составила 24 сут. и не имела значимых различий.

После проведенной неoadьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ (группа «НАДЛТ+ХТ») в 26,6% случаев отмечен полный лечебный

патоморфоз опухоли пищевода (pT0N0M0), а в группе неoadъювантного химиолучевого лечения с использованием брахитерапии (группа «НАБТ+ХТ») полный лечебный патоморфоз опухоли (pT0N0M0) подтвержден в 20,1% случаев (разница статистически недостоверна, $p > 0,05$).

При анализе полученных данных было установлено, что в группе больных, получавших неoadъювантную ХЛТ с брахитерапией, медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения РП (38 мес. vs 26 мес.; $p = 0,043$).

Достоверных различий в значениях медианы общей выживаемости у больных из групп комплексного лечения не было («НАДЛТ+ХТ» - 24 мес. vs «НАБТ+ХТ» - 38 мес.; $p = 0,506$).

При анализе результатов отдаленной выживаемости больных РП в зависимости от клинической стадии заболевания, поставленной перед началом лечения, были получены следующие результаты. Поскольку I ст. в группах комплексного лечения был всего один пациент, сравнивать результаты комплексного лечения при I ст. с только хирургическим лечением не представлялось возможным. При сопоставлении результатов лечения в группах со II ст. заболевания РП комплексный метод лечения не улучшал отдаленные результаты. Медианы общей выживаемости у больных с клинической II ст. РП не имели статистически значимых различий, связанных с методом лечения («Хирургия» - 32 мес. vs «НАДЛТ+ХТ» - 9 мес. vs «НАБТ+ХТ» - не достигнута; соответственно, $p = 0,139$).

У больных с клинической III стадией заболевания РП, метод лечения имел существенное значение, а полученные результаты имели статистически значимые различия ($p = 0,003$).

Только хирургический метод лечения («Хирургия») в данной группе больных сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости (13 мес.). Применение неoadъювантного химиолучевого лечения с ДЛТ («НАДЛТ+ХТ») позволило увеличить медиану общей выживаемости у

больных с клинической III стадией заболевания РП до 24 мес., а при использовании ХЛТ с брахитерапией в неoadьювантном режиме – до 28 мес.

При оценке влияния метода облучения (ДЛТ или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с клинической III стадией заболевания РП, достоверных различий получено не было ($p=0,311$). Данный факт подтвердил отсутствие преимуществ различных видов облучения, влияющих на отдаленные результаты лечения.

Анализ отдаленных результатов после проведенного комплексного лечения показал, что медиана общей выживаемости у больных с полным лечебным патоморфозом опухоли была 55 мес. У остальных больных медиана общей выживаемости после комплексного лечения составила только 20 мес. Различия были статистически достоверны ($p=0,039$).

Актуариальная 5-летняя выживаемость у больных в группе комплексного лечения («НАБТ+ХТ» и «НАДЛТ+ХТ»), вычисленная по таблицам дожития, составила $36\pm 7\%$, в то время как в группе «Хирургия» ожидаемая 5-летняя выживаемость была только $23\pm 8\%$ от всех прооперированных больных ($p<0,05$).

С 2012 по 2015 год минимальноинвазивные технологии (МИТ) в хирургическом лечении РП были использованы у 66 пациентов. Операция называлась минимальноинвазивной эзофагэктомией, когда удаление пищевода было выполнено лапаро- и торакоскопическими методами (МИЕ). Если же один из этапов вмешательства был выполнен при помощи традиционной «открытой» методики – операция называлась гибридной минимальноинвазивной эзофагэктомией (НМИЕ).

Период внедрения МИТ был начат с освоения гибридных операций. За это время было произведено 21 НМИЕ вмешательство. В 81,8% случаев, выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка с последующей правосторонней торакотомией, в 18,2% случаях была выполнена правосторонняя торакоскопическая мобилизация пищевода с последующей

лапаротомией. Случаев конверсии доступа во время эндоскопического этапа операции не было.

В 45 случаях было предпринято выполнение МПЕ, однако у 5(11,1%) больных возникла конверсия доступа. После изменения доступа на «открытый» у 4-х пациентов операция в дальнейшем была закончена с помощью гибридных МИТ, в одном случае – традиционно «открыто».

Таким образом, полностью МПЕ была выполнена в 40 случаях, а НМПЕ произведена у 25 больных.

Минимальноинвазивные эзофагэктомии (МПЕ и НМПЕ) использовались как самостоятельный хирургический метод лечения, так и в составе комплексного лечения РП. При комплексном лечении первым этапом проводилась неoadьювантная ХЛТ с ДЛТ или внутрисветной брахитерапией с последующим оперативным лечением.

При только хирургическом лечении РП минимальноинвазивные технологии были применены у 25 пациентов. Из них МПЕ была выполнена в 52% случаев, НМПЕ – 48% случаев.

Непосредственные результаты использования минимальноинвазивных эзофагэктомий при только хирургическом лечении РП были сравнены с результатами традиционных «открытых» операций (из группы «Хирургия»). Средняя протяженности опухоли пищевода в группе с использованием МИТ и в группе «Хирургия» были сопоставимы ($5,9 \pm 0,6$ см vs $5,7 \pm 0,3$ см, соответственно; $p > 0,05$).

Анализ непосредственных результатов только хирургического лечения РП продемонстрировал, что выполнение минимальноинвазивных операций достоверно снизило уровень «тяжелых» осложнений с 41,1% до 16% ($p < 0,05$), а частоту повторных оперативных вмешательств с 19,6% до 4% ($p < 0,05$) по сравнению с традиционными «открытыми» операциями. Уменьшение уровня «тяжелых» осложнений при использовании МИТ сократило длительность

послеоперационного периода с $25,3 \pm 2,1$ сут. (группа «Хирургия») до $18,5 \pm 1,5$ сут. ($p < 0,05$).

Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах было сопоставимо (MIE+NMIE – $16,3 \pm 1,8$ vs «Хирургия» - $13,7 \pm 1,2$; $p > 0,05$).

Медиана общей выживаемости в группе больных с использованием МИТ составила $32 \pm 13,1$ мес. Медиана общей выживаемости в группе больных, оперированных традиционным доступом, была $26 \pm 8,6$ мес. Достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было ($p = 0,623$). По патоморфологическим стадиям заболевания (7-TNM, 2009) сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Минимальноинвазивные хирургические технологии в комплексном лечении РП с использованием ДЛТ были применены у 18 пациентов. После предварительного планирования проводилось облучение опухоли пищевода и зон возможного регионарного метастазирования (СОД $43,3 \pm 2,2$ Гр, РОД 2 Гр). Химиотерапия начиналась одновременно с ДЛТ. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением неoadьювантной ХЛТ, возникли у 61,1% пациентов. Доминирующим из осложнений - 54,6% был лучевой рубцовый эзофагит. После проведенного неoadьювантного лечения всем пациентам было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после химиолучевой терапии в среднем составляла $65,4 \pm 5,4$ сут.

При оценке эффективности индукционного лечения было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 22,2%, то после проведенной ХЛТ, их количество возросло 83,3% чел. Неoadьювантное химиолучевое лечение с использованием ДЛТ

позволило сократить среднюю протяженность опухоли пищевода в группе больных с $6,5\pm 0,5$ см до $4,2\pm 0,5$ см ($p < 0,05$).

Гибридная МПЕ была выполнена у 27,8% пациентов, МПЕ – у 72,2% больных. Непосредственные результаты применения минимальноинвазивных хирургических технологий в комплексном лечении рака пищевода с использованием ДЛТ были сопоставлены с результатами традиционных «открытых» операций (из группы «НАДЛТ+ХТ»), после аналогичного неoadьювантного лечения. Средняя протяженности опухоли пищевода до начала лечения в оцениваемых группах была сопоставима ($6,5\pm 0,5$ см vs $6,5\pm 0,1$ см, соответственно; $p > 0,05$).

Уровень послеоперационных осложнений в группе больных с использованием минимальноинвазивных хирургических технологий и традиционной «открытой» хирургии (50% vs 58%, соответственно; $p > 0,05$) и летальности (16,6% vs 25%, соответственно; $p > 0,05$) в сравниваемых группах был высок, но разница была недостоверна. Длительность послеоперационного периода в этих группах статистически значимых различий не имела (26,4 сут. vs 21,6 сут., соответственно; $p > 0,05$).

Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах также было сопоставимо (минимальноинвазивные эзофагэктомии – $14,8\pm 1,7$ vs «открытые» операции - $15,9\pm 2,2$; $p > 0,05$). По патоморфологическим стадиям заболевания (7-TNM, 2009) оцениваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Медиана общей выживаемости больных после комплексного лечения РП с использованием ДЛТ и МИТ составила $24,1\pm 1,8$ мес. Медиана общей выживаемости в группе традиционных «открытых» операций после комплексного лечения с ДЛТ была $20\pm 1,4$ мес. При сравнении медиан общей выживаемости, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было ($p = 0,895$).

Минимальноинвазивные хирургические технологии в комплексном лечении РП с использованием брахитерапии были использованы у 23 пациентов.

Внутрипросветная брахитерапия опухоли пищевода проводилась на аппарате Nucletron MicroSelectron HDR (СОД 21 Гр, РОД 7 Гр, раз в неделю). Химиотерапия начиналась одновременно с брахитерапией. Использовалась платиносодержащая схема (цисплатин+5-фторурацил, стандартные дозы) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

Осложнения, связанные с проведением неoadьювантной ХЛТ с использованием брахитерапии, возникли в 52,1% случаев. Развившиеся осложнения у 13% пациентов изменили режим проведения неoadьювантного лечения, однако все больные получили индукционную ХЛТ с использованием брахитерапии в запланированном объеме. Летальных исходов, связанных с проведением индукционного лечения не было. Длительность восстановительного периода после ХЛТ в среднем составила $50,6 \pm 2,5$ сут.

При оценке эффективности индукционного лечения по данным рентгеноскопии было установлено, что если до начала лечения количество больных с протяженностью опухоли меньше 5 см было 30,4%, а средняя протяженность опухоли составляла $6,2 \pm 0,5$ см, то после проведенной неoadьювантной ХЛТ их количество возросло до 65,2%. Перед оперативным лечением средняя протяженность опухоли была $4,1 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$).

Гибридная МПЕ была выполнена у 34,8% пациентов, МПЕ – в 60,8% случаев. В одном случае (4,4%) конверсия доступа при попытке выполнения МПЕ закончилась «открытыми» доступами и этот случай в дальнейшем не анализировался.

При сравнении непосредственных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми» операциями после комплексного лечения РП с использованием брахитерапии (из группы «НАБТ+ХТ») достоверных различий между сравниваемыми

группами выявлено не было. Средняя протяженности опухоли пищевода до начала лечения в оцениваемых группах была сопоставима ($6,2 \pm 0,5$ см vs $6,8 \pm 0,1$ см, соответственно; $p > 0,05$).

Уровень послеоперационных осложнений в группе больных с использованием МИТ и традиционной «открытой» хирургии (36,3% vs 36,3%) и летальности (4,5% vs 3%) в сравниваемых группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Длительность послеоперационного периода в этих группах также статистически значимых различий также не имела (22,6 сут. vs 23 сут.; $p > 0,05$).

По патоморфологическим стадиям заболевания (7-TNM, 2009) оцениваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Среднее количество лимфатических узлов, удаляемых при лимфодиссекции, в сравниваемых группах было сопоставимо (минимальноинвазивные эзофагэктомии – $14,4 \pm 1,2$ vs «открытые» операции - $16,2 \pm 1,2$; $p > 0,05$).

За время наблюдения медиана общей выживаемости в группе комплексного лечения РП с использованием брахитерапии и МИТ достигнута не была. Ожидаемое максимальное время медианы общей выживаемости составило $30 \pm 3,1$ мес.

Полученные отдаленные результаты выживаемости были сравнены с отдаленными результатами комплексного лечения РП с брахитерапией и использованием традиционных «открытых» операций (из группы «НАБТ+ХТ»). Медиана общей выживаемости в группе традиционных «открытых» операций после комплексного лечения с брахитерапией была $29 \pm 9,7$ мес.

При сравнении медиан общей выживаемости после комплексного лечения РП с использованием брахитерапии в группах традиционных «открытых» операций и с использованием МИТ, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было ($p = 0,527$).

Также был проведен сравнительный анализ эффективности выполнения минимальноинвазивных и гибридных эзофагэктомий между собой. В группе выполненных МИЕ было 40 пациентов, в группе НМИЕ - 25 пациентов. По полу, возрасту, позитивным регионарным лимфатическим узлам и коморбидному статусу пациентов сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$).

Средняя протяженность опухоли пищевода в группе МИЕ была достоверно меньше, чем в группе больных, кому была выполнена НМИЕ (3,3 см vs 5,3 см, соответственно; $p < 0,05$). Это объяснялось стремлением выполнить минимальноинвазивную эзофагэктомию у пациентов с меньшим распространением опухоли. Количество больных с протяженностью опухоли свыше 5 см в группе МИЕ также было меньше, чем в группе НМИЕ (27,5% vs 48%, соответственно; $p < 0,05$).

Минимальноинвазивные технологии в хирургическом лечении РП использовались как самостоятельно, так и на завершающем этапе комплексного лечения.

Продолжительность МИЕ была достоверно меньше, чем при выполнении НМИЕ (298 мин. vs 335 мин., соответственно; $p < 0,05$). Количество удаленных лимфатических узлов при лимфодиссекции с сравниваемых групп было сопоставимо (14 vs 16,8, соответственно; $p > 0,05$).

При сравнении непосредственных результатов МИЕ и НМИЕ по количеству послеоперационных осложнений (37,5% vs 52%, соответственно; $p > 0,05$) «тяжелых» осложнений (20% vs 24%, соответственно; $p > 0,05$), летальных исходов (7,5% vs 12%, соответственно; $p > 0,05$), достоверных различий между группами МИЕ и НМИЕ не было. Уровень несостоятельности анастомоза после НМИЕ был значительно выше, чем после МИЕ (24% vs 5%, соответственно; $p < 0,05$). Однако в 3 из 5 случаев несостоятельности анастомоза, возникших в группе НМИЕ, консервативное лечение было

успешным, и данное осложнение не повлияло на частоту повторных операций и уровень послеоперационной летальности.

После МІЕ послеоперационный период был короче, чем после НМІЕ (19 сут. vs 25,4 сут., соответственно; $p < 0,05$).

При сравнении результатов распределения по патоморфологическим стадиям между группами больных, в которых была выполнена МІЕ или НМІЕ, значимых различий выявлено не было.

При сравнении отдаленных результатов лечения группы были сопоставимы. Медиана общей выживаемости в группе МІЕ составила 24 мес., среднее время дожития – $22,4 \pm 1,8$ мес. В группе НМІЕ медиана общей выживаемости не достигнута, среднее время дожития составило $26,6 \pm 3,3$ мес.

При статистическом анализе медиан общей выживаемости и среднего времени дожития группе МІЕ и НМІЕ после только хирургического или комплексного лечения РП с использованием МИТ, достоверных различий, связанных с оперативным доступом, выявлено не было ($p = 0,638$).

Таким образом, накопленный опыт использования минимальноинвазивных хирургических технологий в лечение РП продемонстрировал возможность осуществления данных вмешательств с соблюдением принципов онкологического радикализма и выполнением адекватного объема лимфодиссекции.

В большинстве случаев возможности эндовидеохирургических технологий позволили проводить оперативное лечение безопасно за счет лучшей визуализации анатомических структур. Частота конверсий доступа при МІЕ составила 11,1%, случаев конверсии доступа при выполнении лапароскопической НМІЕ не было.

Некоторые, полученные на этапе освоения методики, осложнения, такие как отсроченная перфорация мембранозной части трахеобронхиального дерева, являлись специфичными только для минимальноинвазивных эзофагэктомий,

что заставило пересмотреть технические приёмы в выполнении торакоскопического этапа оперативного вмешательства.

Протяженность опухоли пищевода свыше 5 см увеличивала уровень послеоперационных осложнений при выполнении минимальноинвазивных эзофагэктомий с 23,5% до 87,5% и летальности с 0 до 28,6%. При этом непосредственные результаты минимальноинвазивных эзофагэктомий были сопоставимы с результатами традиционных «открытых» операций. Более ранняя активизации пациентов в послеоперационном периоде, связанная с использованием МИТ, способствовала снижению количества «тяжелых» осложнений, связанных с пребыванием в реанимационном отделении и, как следствие, уменьшению длительности послеоперационного периода.

Отдаленные результаты лечения больных с применением МИТ, также были сопоставимы с результатами «открытой» хирургии, что указывало на онкологическую радикальность выполненных операций.

Применение эндовидеохирургических технологий было возможным и в комплексном лечении РП на этапе оперативного вмешательства. Данные технологии были использованы при любой локализации опухоли пищевода внутригрудного отдела. Проведение неoadьювантной ХЛТ способствовало уменьшению протяженности опухоли. Индукционная ХЛТ с использованием ДЛТ, несмотря на выраженный терапевтический эффект, направленный на регресс опухоли, сопровождалась большим количеством осложнений, как до операции, так и после нее. Вероятно, высокий уровень послеоперационных осложнений (50%) и летальных исходов (16,6%) был связан с высокой токсичностью лечения, влияющей не только на РП, но и на другие органы и системы.

При сравнении непосредственных и отдаленных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми» операциями в комплексном лечении РП с применением ДЛТ, различий, связанных с операционным доступом выявлено не было.

Опыт применения внутрисветной брахитерапии в комплексном лечении РП продемонстрировал возможность снижения уровня осложнений, связанных с проведением ХЛТ, в сравнении с ДЛТ. Как следствие этого восстановительный срок перед операцией после неoadьювантной ХЛТ был 50,6 сут., а после неoadьювантного лечения с использованием ДЛТ – 65,4 сут. При этом эффект индукционной терапии, связанный с полным лечебным патоморфозом опухоли, в группах с разными методами облучения, не имел достоверных различий.

Непосредственные и отдаленные результаты мультимодального лечения с использованием брахитерапии и МИТ так же были сопоставимы с результатами лечения, когда использовался «открытый» хирургический доступ.

Гибридные минимальноинвазивные эзофагэктомии были выполнены на этапе освоения эндовидеохирургических технологий при лечении РП. В дальнейшем они выполнялись при конверсиях доступа на «открытый», связанных с техническими трудностями мобилизации пищевода во время осуществления минимальноинвазивных эзофагэктомий.

Выполнение МИЕ статистически значимо сокращало продолжительность операции, по сравнению с гибридными минимальноинвазивными технологиями. При этом объем лимфодиссекции не отличался в сравниваемых группах.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РП с использованием гибридных или только минимальноинвазивных технологий были сопоставимы. Выполнение МИЕ позволило только сократить длительность послеоперационного периода. По уровню послеоперационной летальности и среднему времени дожития статистически достоверных различий выявлено не было.

Таким образом, использование эндовидеотехнологий в хирургическом и комплексном лечении РП позволило выполнить радикальные онкологические

операции. Минимальноинвазивная эзфагэктомия способствовала более ранней активизации больных, а непосредственные и отдаленные результаты лечения были сопоставимы с традиционными «открытыми» операциями при РП.

Подводя итог исследования, представляется обоснованным предложить практический алгоритм выбора метода лечения больных РП с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий (Приложение 3).

ВЫВОДЫ

1. Проведение консервативной лучевой терапии РП сопровождалось развитием осложнений в 34,7 – 59,2% случаев. Возникшие осложнения в 2,8% - 14,8% случаев были причиной незавершенности лечения. Непосредственные результаты использования брахитерапии были сопоставимы с результатами применения ДЛТ ($p>0,05$). Медиана общей выживаемости составила $12\pm 0,9$ мес. Статистических различий в отдаленных результатах лечения, связанных с методом облучения (ДЛТ, брахитерапия или СЛТ) не было ($p>0,05$).

2. Комбинированная химиолучевая терапия не улучшила результатов лучевого лечения РП. Осложнения, связанные с ХЛТ, развились в 43,7% – 59,2% случаев и, в 12,5% – 20% случаев, были причиной досрочного прекращения лечения. Госпитальная летальность, в зависимости от метода облучения, составила 0 – 7,4%. Медиана общей выживаемости была $9\pm 1,4$ мес. Только использование комбинированного лечения с СЛТ значительно увеличило медиану общей выживаемости до 14 ± 3 мес. ($p<0,05$). Однако данный метод лечения сопровождался большим количеством осложнений (56%) и, связанным с этим незавершенностью лечения (20%).

3. При консервативном лечении РП протяженность опухоли являлась значимым фактором прогноза заболевания. После проведенной лучевой или ХЛТ медиана общей выживаемости была $19\pm 4,1$ мес. и $14\pm 4,6$ мес., соответственно (при протяженности опухоли менее 5 см). У пациентов с протяженностью опухоли свыше 5 см медиана общей выживаемости составила $11\pm 0,7$ мес. и $8\pm 0,8$ мес., соответственно ($p<0,05$).

4. Аргоноплазменная реканализация опухолевого стеноза пищевода была высокоэффективным методом устранения дисфагии. Данный эндоскопический метод использовался самостоятельно или как начальный этап комплексного лечения РП. Перед проведением неоадьювантного лечения АПР опухолевого стеноза потребовалась 43,2% - 67,8% больным. Осложнения,

связанные с данной эндоскопической методикой лечения составили всего 6,5%. Безуспешными попытки реканализации были в 4,9% случаев.

5. Только хирургическое лечение РП сопровождалось высоким уровнем послеоперационных осложнений - 51,1% и летальности - 12,8%. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 6,9% случаев. Способ формирования анастомоза (ручной или аппаратный) не влиял на частоту возникновения несостоятельности анастомоза ($p > 0,05$). Медиана общей выживаемости после только хирургического лечения была $26 \pm 5,6$ мес.

6. Непосредственные результаты только хирургического лечения РП были связаны с размерами опухоли. При протяженности опухоли пищевода менее 5 см уровень послеоперационных осложнений и летальности был 41% и 5,1%, соответственно. При протяженности свыше 5 см уровень послеоперационных осложнений возрастал до 59,5%, летальности - 19,1%, соответственно ($p < 0,05$). Размер опухоли пищевода влиял на отдаленные результаты. При протяженности опухоли менее 5 см, медиана общей выживаемости была $47 \pm 17,8$ мес., свыше 5 см - $13 \pm 1,8$ мес., ($p < 0,05$).

7. Неoadьювантное комбинированное лечение с использованием ДЛТ, направленное на уменьшение размеров опухоли пищевода, позволило в 26,6% случаев получить полный лечебный патоморфоз опухоли и увеличить количество больных с протяженностью опухоли менее 5 см с 23,3% до 76% ($p < 0,05$). Хирургический этап лечения в данной группе сопровождался высоким уровнем послеоперационных осложнений - 53,3% и летальности - 16,6%. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза после использования индукционной ХЛТ с ДЛТ возникла в 20% случаев. Медиана общей выживаемости составила $24 \pm 3,8$ мес.

8. После проведения неoadьювантного химиолучевого лечения с брахитерапией в 20,1% случаев был получен полный лечебный патоморфоз опухоли, что было сопоставимо с результатами лечения, при использовании ДЛТ ($p > 0,05$). Данный метод индукционной ХЛТ позволил увеличить

количество больных с протяженностью опухоли менее 5 см с 20% до 69,1% ($p < 0,05$). Комплексное лечение с использованием брахитерапии снизило уровень послеоперационных осложнений до 36,3%, а летальность до 3,6% случаев. Несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза возникла в 1,8% случаев. При сравнении непосредственных результатов применения комплексного метода лечения РП (ДЛТ или брахитерапия) данные показатели имели значимые различия ($p < 0,05$).

9. Разработанный метод комплексного лечения РП с использованием брахитерапии позволил улучшить отдаленные результаты. Медиана общей выживаемости после неoadьювантной ХЛТ с использованием внутрипросветного облучения составила $38 \pm 9,2$ мес. ($p < 0,05$). При сравнении отдаленных результатов применения комплексного метода лечения РП (ДЛТ или брахитерапия) и только хирургического метода была выявлена отчетливая тенденция улучшения результатов, связанная с использованием тримодального подхода (медиана общая выживаемости: 32 мес. vs 26 мес., соответственно; $p < 0,05$).

10. Комплексный метод лечения больных РП с клинической II ст. заболевания не улучшал отдаленные результаты, по сравнению с только хирургическим методом лечения. Медианы общей выживаемости у этой категории больных не имели статистически значимых различий, связанных с методом лечения ($p > 0,05$).

11. Только хирургический метод лечения больных РП III ст. сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости - $13 \pm 1,1$ мес. Применение индукционной ХЛТ с ДЛТ позволило увеличить медиану общей выживаемости у больных III ст. заболевания до $24 \pm 4,4$ мес., а при использовании с брахитерапией в неoadьювантном режиме – до $28 \pm 7,2$ мес. ($p < 0,05$). При оценке влияния метода облучения (ДЛТ или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с III ст. РП, достоверных различий получено не было ($p > 0,05$).

12. Непосредственные и отдаленные результаты лечения РП с использованием МИТ были сопоставимы с результатами традиционных «открытых» операций ($p>0,05$). Данные технологии могли применяться как самостоятельно, так и в составе комплексного лечения, не нарушая принципов онкологического радикализма. Минимальноинвазивная эзофагэктомия способствовала более ранней активизации больных, что послужило причиной снижения уровня «тяжелых» осложнений с 41,1% до 16%, а частоты повторных оперативных вмешательств с 19,6% до 4%, по сравнению с традиционными «открытыми» операциями ($p<0,05$). Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных РП с использованием гибридных или только минимальноинвазивных эзофагэктомий были сопоставимы ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным раком грудного отдела пищевода III ст., а также больным I-II ст. с протяженностью опухоли свыше 5 см показано выполнение неоадьювантной ХЛТ с последующим хирургическим лечением. Для купирования симптомов дисфагии и возможности проведения внутрипросветного облучения целесообразно выполнение АПР опухолевого стеноза.

2. При АПР опухолевого стеноза пищевода рекомендуется использовать следующие рабочие параметры: мощность тока - 60-80 Вт, продолжительность каждой аппликации – не более 5 секунд. Скорость подачи аргона - 2,0-2,2 л\мин, объём вводимого газа в течение одного сеанса не должен превышать 3-4 литров (в среднем 2,0-2,5 литра). Для реканализации просвета пищевода до диаметра 8-10 мм, требуется выполнение 3-5 сеансов с интервалом в 4 дня.

3. После реканализации опухолевого стеноза пищевода внутрипросветную брахитерапию следует проводить в следующем режиме: РОД 7Гр, один раз в неделю, СОД 21Гр. С индукционной целью первый сеанс брахитерапии целесообразно сочетать с началом проведения химиотерапии (цисплатин 75мг\ м² внутривенно в 1-й день, 5-фторурацил 1000мг м² \ в день длительная внутривенная инфузия в 1- 5 дни, 2 цикла с интервалом в 28 дней). Через 35-40 дней после проведенной неоадьювантной ХЛТ определяется степень регресса опухоли и проводится оперативное лечение.

4. При отсутствии возможности проведения неоадьювантной ХЛТ с использованием внутрипросветной брахитерапии выполняется ДЛТ на высокоэнергетических радиотерапевтических установках (линейных ускорителях электронов) мощностью 6 -20 МэВ. Стандартная схема облучения предусматривает ежедневные сеансы, 5 фракций в неделю РОД 1,8-2 Гр, СОД 40 Гр. Используется двухпольный или трехпольный вариант облучения. Начало ДЛТ целесообразно сочетать с началом платиносодежащей химиотерапии (схема см. выше). Проводится 2 цикла химиотерапии с

последующей оценкой эффекта и решением вопроса об оперативном лечении.

5. После индукционной ХЛТ с использованием ДЛТ эзофагогастроанастомоз более безопасно формировать на шее, а сформированный узкий желудочный стебель проводить загрудинно. При использовании брахитерапии, как компонента неoadьювантного лечения, возможно внутриплевральное расположение эзофагогастроанастомоза.

6. При расположении первичной опухоли РП в верхнегрудном отделе с переходом на шейный, для формирования анастомоза рекомендуется использовать способ транстрахеального формирования пищеводно-желудочного анастомоза на шее. Для этого выполняют циркулярное пересечение трахеи на уровне 2-го межхрящевого промежутка. Через операционную рану осуществляют переинтубацию трахеи. Производят пересечение пищевода на уровне резекции трахеи - на 1 см каудальнее нижнего края перстневидного хряща. После удаления пищевода с опухолью и проведения желудочного стебля в заднем средостении формируется однорядный пищеводно-желудочный анастомоз с сохранением и укреплением нижнего глоточного сфинктера. Затем формируется циркулярный межтрахеальный анастомоз.

7. При выполнении минимальноинвазивных эзофагэктомий мобилизацию пищевода целесообразно выполнять под эндобронхиальным наркозом в положении больного лежа на животе (pron-position). Для коллабирования правого легкого и облегчения манипуляций проводится инсуффляция углекислого газа под давлением 5-7 мм. рт. ст. Сформированный из большой кривизны желудка узкий стебель может безопасно быть перемещен на шею ретростернальным способом или внутриплеврально. Анастомоз целесообразно формировать при помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата, диаметром 25 мм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян А.А. Возможности применения метода аргоноплазменной коагуляции в «гибкой» эндоскопии при лечении новообразований желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиальной системы: Автореф. дис. канд. мед. наук. - С-Петербург, 2006. – 23 с.
2. Андреев А.Л. Эндоскопическое эндопротезирование при неоперабельном раке пищевода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – Т.166. - №2. – С. 75-77.
3. Арсеньев А.И., Барчук А.С., Канаев С.В. и др. Роль эндобронхиальных методов в комбинированном паллиативном лечении рака легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – №52(6). – С. 701-707.
4. Блашенцева С.А., А.Г. Короткевич, Е.П. Селькова и др. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 520 с.
5. Бойко А.А., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. и др. Брахитерапия в паллиативном лечении онкологических больных // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2003. - № 2. - С. 91–92.
6. Бойко А.В., Мамонтов А.С., Вашакмадзе Л.А. и др. Комплексное лечение при раке пищевода. - М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». – 2010. – 19 с.
7. Борисов В.А., Шинкарев С.А., Ильин Н.В. и др. Лучевая терапия рака пищевода на основе применения электромагнитной гипертермии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2010. – Т.55. - №5. – С. 31-34.
8. Давыдов М.И., Бохян В.Ю., Стилиди И.С. и др. Внутривлепральная толстокишечная пластика в хирургии рака грудного отдела пищевода // Сибирский онкологический журнал. - 2004. - № 2–3 (10–11). - С. 48–54.
9. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. – 3-е изд., испр. и доп. – М., Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2007. – 392 с.

10. Деньгина Н.В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода // Практическая онкология. – 2012. – Т.13. - №4. – С. 276 – 288.
11. Диагностика и лечение злокачественных новообразований. Клинические протоколы. / Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России. - 2013. – 599 с.
12. Емельянов С. И., Сдвижков А. М., Чхиквадзе В.Д. и др. Успешное применение эндохирургической техники при резекции пищевода у больной 70 лет по поводу аденокистозного рака // Информационный бюллетень Московского онкологического общества. - 2000. - №1. – С.10.
13. Загайнова Е.В., Загайнов В.Е., Гладкова Н.Д. и др. Оптическая когерентная томография при хирургическом лечении рака пищевода // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. - 2007. - Т. 166. - №2. – С. 22-26.
14. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. - 2014. – 250 с.
15. Иванов С.М. Химиолучевая терапия рака пищевода // Практическая онкология. – 2008. – Т.9. - №1. – С. 21-26.
16. Имянитов Е.Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. 2012. – Т. 13. - №4. – 2012. – С. 219-228.
17. Иншаков Л.Н., Г.Ф. Паламарчук, М.И. Кузьмин-Крутецкий. Клинико-эндоскопическая диагностика хронических заболеваний и рака пищевода. Учебное издание. - Санкт-Петербург.: СПбМАПО. - 2011. – 110 с.
18. Кавайкин А.Г. Современное состояние проблемы несостоятельности пищеводных анастомозов после операций по поводу рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2007. – Т. 166. - №5. - С.107-110.

19. Кавайкин А.Г., Чичеватов Д.А. Профилактика бронхолегочных осложнений после внутриплевральной эзофагопластики при раке пищевода // Врач. - 2012.- №10. - С. 78-80.
20. Кайбышева Б.О. Эпидемиология, факторы риска, профилактика рака пищевода // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - №28. - С. 29-33.
21. Канаев С.В., Шулёпов А.В., Туркевич В.Г. Оценка эффективности сочетанного лучевого лечения рака пищевода / Материалы II съезда онкологов стран СНГ: Тез. – Киев, 23-26 мая 2000. – С. 573.
22. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Баранов С.Б. Использование брахитерапии в лечении злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. – 2005.-Т.51. - №2. – С. 245-252.
23. Канаев С.В., Щербаков А.М., Шулёпов А.В. Сочетанная лучевая терапия неоперабельного рака пищевода // Вопросы онкологии. – 2006. – Т.52. - №1. – С.32-37.
24. Канаев С.В. Принципы и обоснования химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2008. – Т.9. - №1. – С. 1- 8.
25. Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюрёева Е.И. и др. Консервативное лечение местнораспространенного и неоперабельного рака пищевода: Возможности и перспективы // Вопросы онкологии. – 2012. - Т.58. - №2. – С. 199-202.
26. Кардашева С.С., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. и др. Развитие дисплазии и рака при эзофагите и пищеводе Баррета: клинико-морфологические параллели // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. – Т. XVI. - №3. - С. 4-11.
27. Карпов Д.В. Каминский Ю.Д., Григорьев А.В. и др. Факторы прогноза и их влияние на результаты лечения рака пищевода // Наука молодых – Eruditio juvenium. - 2013. - №2. - С.39-52.

28. Катрич А.Н. О российских научных приоритетах в хирургии пищевода // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2007. - №5. - С. 82-84.
29. Киселева Е.С., Зимина Е.С. Рак пищевода. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей / Под редакцией Е.С. Киселевой. - М., Медицина. – 1996. – С.193 -208.
30. Королев М.П., Федотов Л.Е., Смирнов А.А. Эндопротезирование саморасправляющимися металлическими стентами при стенозирующих заболеваниях пищевода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – Т.169. - №1. – С. 58-64.
31. Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Алмардонов Р.Б. и др. Видеоассистированная трансхиатальная эзофагэктомия при раке пищевода // Онкохирургия. Приложение. Тезисы I Всероссийский научно-практический семинар «Современное состояние проблемы рака пищевода. Нерешенные вопросы и перспективы». - Москва, 25 мая 2012г. – 2012. – Т. №4. - С.11.
32. Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К., Ефимов О.Н., и др. Эндоскопическая хирургия опухолевых и послеоперационных стенозов у больных раком пищевода и желудка // Современная онкология. – 2000. - Т.2. - №3 – С.72-78.
33. Кузин Н. М., Аблицов Ю.А., Кашеваров С.Б. Торакоскопическая резекция пищевода // 5-й международный конгресс по эндоскопической хирургии. - М. - 2001. - С. 59-60.
34. Малькевич В.Т. Несостоятельность пищеводного анастомоза и некроз эзофаготрансплантата при хирургическом лечении рака пищевода // Онкологический журнал. - 2010. - Т.4. - №4(16). – С.115-128.
35. Марийко В.А., Нечай В.С., Гаврилов В.В. Возможности видеоторакоскопической эзофагэктомии при раке пищевода // 6-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. - М. - 2002. - С. 217-218.

36. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. / Под редакцией проф. Ю.А. Щербука. - Санкт-Петербург. – 2011. – 329 с.
37. Мерабишвили В.М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком пищевода (популяционное исследование) // Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59. - №2. – С. 41-46.
38. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: проф. С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова, - М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
39. Мирошников Б.И., Горбунов Г.Н., Иванов А.П. Пластика пищевода. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 368 с.
40. Митина Л.А., Хомяков В.М., Степанов С.О. Общие принципы ультразвуковой диагностики опухолей пищевода, желудка и толстой кишки // Российский онкологический журнал. - 2012. - №1. - С. 28-31.
41. Моисеенко В.М. Возможности современного лекарственного лечения больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. - Т4. - №2. — С. 83-90.
42. Новиков В.Н., Ложкина Н.В. Стентирование пищевода и пищеводных анастомозов при неопластическом стенозе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т.173. - №2. – С. 14-17.
43. Онкология: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
44. Оскретков В.И., Ганков В.А., Климов А.Г. и др. Видеоэндоскопическая хирургия пищевода / Под ред. В.И. Оскреткова. - Барнаул: АзБука. - 2004. - 159 с.
45. Павелец К.В., Коханенко Н.Ю., Медведев К.В. и др. Возможности оптимизации хирургического лечения рака пищевода в возрастном

- аспекте // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. - 2014. – Т.173. - №1. -С. 30-33.
46. Портной Л.М., Казанцева И.А., В.С. Мазурин, О.В. и др. О роли традиционной рентгенологии в дифференциальной диагностике рака пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. – Т. XVI. - №2. - С. 63-78.
47. Роман Л.Д., Котив Б.Н., Шостка К.Г., Костюк И.П. Паллиативные вмешательства в хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода // Вопросы онкологии. - 2009. – Т.55. - №1. - С. 56-59.
48. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
49. Седов В.М., Морозов В.П., Порембская О.Я. Принципы хирургического лечения кардиоэзофагеального рака // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2009. – Т.168. - №6. - С. 93-96.
50. Сигал Е.И., Жестков К.Г., Бурмистров М.В., Пикин О.В. Торакоскопическая хирургия. - М., ИПК «Дом книги». - 2012. - 352 с.
51. Скворцов М.Б. Романовский Д.И. Хирургическое лечение рака средне- и нижнегрудного отделов пищевода (клиническое наблюдение) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2010. - №6(76). - Часть 1. - С. 99-106.
52. Скворцов М.Б. Рак пищевода: Хирургическое лечение // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т.103. - №4. - С. 21-30.
53. Слесаренко А.С., Толстокорое А.С, Новиков С.Д. и др. Видеоторакоскопическая экстирпация пищевода при раке его грудного отдела // 5-й международный конгресс по эндоскопической хирургии. - М. - 2001. - С. 71-72.
54. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С., Мамонтов А.С. Возможности фотодинамической терапии больных раком пищевода

- стадии T1NOMO: клинические наблюдения // Российский онкологический журнал. - 2007. - №6. – С. 36 – 39.
55. Соколов В.В., Павлов П.В., Чиссов В.И. и др. Методы реканализации и стентирования при стенозирующем раке пищевода, желудка и 12-перстной кишки (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - №5(53). - С. 64-73.
56. Соколов В.В., Карпова Е.С., Филоненко Е.В. и др. Успешное комбинированное эндоскопическое лечение (фотодинамическая терапия+электрокоагуляция) больного ранним раком нижней трети пищевода (14-летнее клиническое наблюдение) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. - №1. – С. 48-51.
57. Соколов В.Н., Булгакова Н.Н., Дронова О.Б. и др. Флюоресцентные методы в эндоскопической диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта // Российский онкологический журнал. – 2008. - №3. - С. 46-49.
58. Стилиди И.С. Рак пищевода // Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М.: ООО «РЛС-2004», 326 с.
59. Столяров В.И., Симонов Н.Н., Щукин В.В. Результаты одномоментных резекций и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т.44. - №2. – С. 190-195.
60. Струков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Лекарственная терапия опухолей / Под ред. Гершановича М.Л. и Филова В.А. – СПб: НИКА, 2006, 528 с.
61. Тер-Аванесов М.Д., Левицкий А.В. Достижения в клинической онкологии опухолей ЖКТ в 2010 году: шаги вперед или реминисценции прошлого? // Практическая онкология. - 2011. – Т.12. - №1. – С. 17-25.
62. Тюряева Е.И., Канаев С.В. Химиолучевое лечение рака пищевода: результаты и ближайшие перспективы (обзор) // Вопросы онкологии. – 2012. – Т.58. - №3. – С. 312 -319.

63. Федоров И.В., Сигал Е.И., Славин Л.Е. Эндоскопическая хирургия. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 544 с.
64. Хайрулдинов Р.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения рака пищевода // Вестник хирургии И.И.Грекова. – 2006. – Т.165.- №3. - С. 48- 51.
65. Хирургические болезни пищевода и кардии / Под редакцией проф. П.Н. Зубарева и проф. В.М. Трофимова. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. – 208 с.
66. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Поваляев А.В. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки: учебное пособие. – 3-е изд., перераб., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.
67. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. - 352 с.
68. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. — Москва : ИздАТ, 2004. —С. 173–174, 210–214.
69. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 560 с.
70. Чубенко В.А. Индивидуализация лечения опухолей желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. – 2013. – Т.14. - №4. – С. 216 – 222.
71. Шарабура Т.М., Важенин А.В., Ложков А.А. и др. Опыт HDR-брахитерапии на аппарате «Multisource» опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - №6(54). – С.73-75.
72. Шмырева Н.Е., Мизиков В.М. Клинический профиль и анестезия при радикальных операциях у больных с ожоговыми стриктурами и раком пищевода // Анестезиология и реанимация. - 2011. - №6. - С. 63-70.

73. Шулепов А.В., Туркевич В.Г., Горзов П.П. Современная внутрисветная брахитерапия рака пищевода // Диагностика и лечение опухолей. - СПб.: СПбГМУ, 1997. - С. 61–68.
74. Щербаков А.М. Клиническое значение внутрисветной эндоскопической хирургии в лечении неоперабельных больных раком пищевода: Авт. дис. д-ра. мед. наук. - С-Петербург, 2006, 42 с.
75. Щербаков А.М., Аванесян А.А. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) новообразований пищевода и желудка // Вопросы онкологии. – 2009. – Т.55. - №6. – С. 679-683.
76. Щербаков А.М., Канаев С.В., Аванесян А.А., Тюреева Е.И. Использование методов внутрисветной эндоскопической хирургии и сочетанной лучевой терапии для лечения больных раком пищевода (новая медицинская технология). - С-Петербург – 2011- 23 с.
77. Abrams J.A., Buono D.L., Strauss J. et al. Esophagectomy compared with chemoradiation for early stage esophageal cancer in the elderly // Cancer. - 2009. – Nov. – 1. – Vol. 115(21). – P. 4924-4933.
78. Allum W.H., Stenning S.P., Bancewicz J. et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 5062-5067.
79. Almhanna K., Strosberg J.R. Multimodality approach for locally advanced esophageal cancer // World J. Gastroenterol. – 2012. - October 28. – Vol. 18(40). – P. 5679-5687.
80. Almhanna K., Shridhar R., Meredith K.L. Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Esophageal Cancer: Is There a Standard of Care // Cancer Control. – 2013. – April. - Vol. 20, №2. - P. 89 – 96.
81. Alper F., Turkyilmaz A., Kurtcan S. et al. Effectiveness of the STIR turbo spin-echo sequence MR imaging in evaluation of lymphadenopathy in esophageal cancer // Eur. J. Radiol. - 2011. – Vol. 80. – P. 625–628.

82. Altorki N., Kent M., Ferrara C., Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus // *Ann. Surg.* – 2002. – Aug. – Vol. 236(2). – P. 177–183.
83. Amdal C.D., Jacobsen A.B., Sandstad B. et al. Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Jun. – Vol. 107(3). – P. 428-433.
84. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures.* - 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
85. Ancona E., Rampado S., Cassaro M. et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3278–3288.
86. Ando N., Iizuka T., Ide H. et al. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204 // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4592-4596.
87. Ando N., Kato H., Igaki H. et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 68-74.
88. Aoyagi T., Shuto K., Okazumi S. et al. Evaluation of the clinical staging of esophageal cancer by using diffusion-weighted imaging // *Exp. Ther. Med.* - 2010. – Vol. 1. – P. 847–851.
89. Aoyagi T., Shuto K., Okazumi S. et al. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer // *Dig. Surg.* - 2011. – Vol. 28. – P. 252– 257.
90. Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012 // *Gut.* – 2015. – Mar. – Vol. 64(3). – P. 381-387.

91. Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M. et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005.
92. Avital S., Zundel N., Szomstein S., Rosenthal R. Laparoscopic transhiatal esophagectomy for esophageal cancer // *Am. J. Surg.* - 2005. - Jul. – Vol. 190(1). – P. 69-74.
93. Baerlocher M.O., Asch M.R., Dixon P. et al. Interdisciplinary Canadian Guidelines on the use of metal stents in the gastrointestinal tract for oncological indications // *JACR.* - 2008. - Vol. 59 (3). - P. 107–122.
94. Balázs A., Kokas P., Lukovich P. et al. Palliative management of malignant oesophageal strictures with endoprosthesis implantation – 25 years' experience // *Magy Seb.* - 2011. - Vol. 64 (6). - P. 267–276.
95. Beasley W.D., Jefferies M.T., Gilmour J., Manson J.M. A single surgeon's series of transthoracic oesophageal resections // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 2014. – Mar. – Vol. 96(2). – P. 151-156.
96. Becerra C.R., Hanna N., McCollum A.D. et al. A phase II study with cetuximab and radiation therapy for patients with surgically resectable esophageal and GE junction carcinomas: Hoosier Oncology Group G05-92 // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1425-1429.
97. Bedenne L., Michel P., Bouché O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. - Apr 1. – Vol. 25(10). – P. 1160-1168.
98. Belka C. *Biological Basis of Combined Radio- and Chemotherapy / Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drug.* Ed. Brady L.W. et al., Springer, Heidelberg. – 2006. – P. 3-17.
99. Bendell J.C., Meluch A., Peyton J. et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 430-437.

100. Bhutani M.S., Barde C.J., Markert R.J., Gopalswamy N. Length of esophageal cancer and degree of luminal stenosis during upper endoscopy predict T stage by endoscopic ultrasound // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34. –P. 461–463.
101. Biere S.S., Cuesta M.A., van der Peet D.L. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis // *Minerva Chir.* - 2009. – Apr. - 64(2). - P. 121-133.
102. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis // *Dig. Surg.* – 2011. – Vol. 28. - P. 29–35.
103. Biere S.S., van Berge Henegouwen M.I., Maas K.W. et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomized controlled trial // *Lancet*. – 2012. – 379. – P. 1887-1892.
104. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2002. - Apr 11. – Vol. 346(15). – P. 1128-1137.
105. Bisgaard T, Wøjdemann M, Heindorff H, Svendsen LB. Nonsurgical treatment of esophageal perforations after endoscopic palliation in advanced esophageal cancer // *Endoscopy*. – 1997. – Mar. – Vol. 29(3). - P. 155-159.
106. Bizekis C., Kent M.S., Luketich J.D. et al. Initial experience with minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. - Aug. - 82(2). – P. 402-406.
107. Blackmon S.H., Correa A.M., Wynn B. et al. Propensity-matched analysis of three techniques for intrathoracic esophagogastric anastomosis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – May. – Vol. 83(5). – P. 1805-1813.
108. Blackstock A.W., Russo S. Cancer of the esophagus. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. *Clinical RT oncology*. 3rd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia; 2012. - 855 p.

109. Bogoevski D., Bockhorn M., Koenig A. et al. How radical should surgery be for early esophageal cancer? // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1311–1320.
110. Boone J., Livestro D.P., Elias S.G. et al. International survey on esophageal cancer: part I surgical techniques // *Dis. Esophagus.* – 2009. – 22. – P. 195-202.
111. Boone J., Livestro D. P., Elias S. et al. International survey on esophageal cancer: part II staging and neoadjuvant Therapy // *Diseases of the Esophagus.* - 2009. – Vol. 22. – P. 203–210.
112. Boone J., Schipper M.E., Moojen W.A. et al. Robot-assisted thoracoscopic oesophagectomy for cancer // *Br. J. Surg.* – 2009. – Aug. – Vol. 96(8). – P. 878-886.
113. Bosetti C., Levi F., Ferlay J. et. al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe // *Int. J. Cancer.* - 2008. – Vol. 122. - P. 1118–1129.
114. Boshier P.R., Anderson O., Hanna G.B. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis // *Ann. Surg.* – 2011. – Dec. – Vol. 254(6). – P. 894-906.
115. Briez N., Piessen G., Bonnetain F. et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial – the MIRO trial // *BMC Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – P. 310.
116. Briez N., Piessen G., Prudhomme M. et al. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications // *Br. J. Surg.* - 2012. – Vol. 99(11). – P.1547-1553.
117. Bruno da Costa Martins, Felipe Alves Retes, Bruno Frederico Medrado et al. Endoscopic management and prevention of migrated esophageal stents // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2014. - February 16. – Vol. 6(2). – P. 49-54.

118. Bruzzi J.F., Truong M.T., Macapinlac H. Integrated CT-PET imaging of esophageal cancer: unexpected and unusual distribution of distant organ metastases // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 21–29.
119. Burmeister B.H., Smithers B.M., Gebski V. et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 659–668.
120. Button M.R., Morgan C.A., Croydon E.S. et al. Study to determine adequate margins in radiotherapy planning for esophageal carcinoma by detailing patterns of recurrence after definitive chemoradiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73. – P. 818-823.
121. Cadman L., Gorospe L., Gorospe E. Application of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis and management of Barrett's esophagus // *Ann Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 27(3). – P. 193–199.
122. Calais G., Dorval E., Louisot P. et al. Radiotherapy with high dose rate brachytherapy boost and concomitant chemotherapy for stages IIB and III esophageal carcinoma: results of a pilot study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38(4). – P. 769-775.
123. Campbell N.P, Villaflor V.M. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2010. - Aug 14. – Vol. 16(30). – P. 3793-3803.
124. Canard J.M., Vedrenne B. Clinical application of argon plasma coagulation in gastrointestinal endoscopy: has the time come to replace the laser? // *Endoscopy.* – 2001. – Vol. 33(4). – P. 353-357.
125. Cao XF., He XT., Ji L. et al. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma // *Dis. Esophagus.* – 2009. – Vol. 22. – P. 477-481.

126. Carr J.S., Zafar S.F., Saba N. et al. Risk factors for rising incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2013. – Vol. 44. – P. 143-151.
127. Castro C., Bosetti C., Malvezzi M. et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015 // *Ann. Oncol.* – 2014. – Jan. – Vol. 25(1). – P. 283-290.
128. Cense H.A., Busch O.R., Bemelman W.A. et al. Results of the recombination of open transthoracic esophagectomy with laparoscopic gastric tube formation for esophageal cancer // *Dig. Surg.* – 2006. – Vol. 23. – P. 164–168.
129. Chang EY., Li X., Jerosch-Herold M. et al. The evaluation of esophageal adenocarcinoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *J. Gastrointest. Surg.* - 2008. – Vol. 12. – P. 166–175.
130. Chen J., Zhu J., Pan J. et al. Postoperative radiotherapy improved survival of poor prognostic squamous cell carcinoma esophagus // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90. – P. 435–442.
131. Coia L.R. Chemoradiation as primary management of esophageal cancer // *Semin. Oncol.* – 1994. – Aug. – Vol. 21(4). – P. 483-492.
132. Colvin H., Dunning J., Khan O.A. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for distal esophageal cancer: which is superior? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2011. – Feb. – Vol. 12(2). – P. 265-269.
133. Conroy T., Galais M.P., Raoul J.L. et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial // *Lancet Oncol.* – 2014. – Mar. – Vol. 15(3). P. 305-314.
134. Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A. et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01)/ Radiation Therapy Oncology Group // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. - P. 1623-1627.

135. Crane S.J. , Locke G.R. 3rd, Harmsen W.S. et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* - 2007. – Aug. – Vol. 102(8). – P. 1596-1602.
136. Crumley A.B., Going J.J., McEwan K. et al. Endoscopic mucosal resection for gastroesophageal cancer in a U.K. population. Long-term follow-up of a consecutive series // *Surgical Endoscopy.* – 2011. – Feb. – Vol. - 25(2). – P. 543-548.
137. Cuschieri A., Shimi S., Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach // *Coll. Surg. Edmb.* – 1992. – Vol. 37. - №1. – P.7-11.
138. Cuschieri A. Thoracoscopic subtotal oesophagectomy // *Endosc. Surg. Allied. Technol.* - 1994. - Vol. 2. - № 1. - P. 21-25.
139. D'Journo X.B., Thomas P.A. Current management of esophageal cancer // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Vol. 6(S2). – P. 253-264.
140. Dallemagne B., Weerts J.M., Jehaes C. Case report: subtotal oesophagectomy by thoracoscopy and laparoscopy // *Min. Inv. Ter.* – 1992. – Vol. 1. – P. 147-160.
141. Dantoc M.M., Cox M.R., Eslick G.D. Does minimally invasive esophagectomy (MIE) provide for comparable oncologic outcomes to open techniques? A systematic review // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Mar. – Vol. 16(3). – P. 486-494.
142. Darling G. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2009. - Mar 15. – Vol. 99(4). – P. 189-193.
143. Davies A.R., Sandhu H., Pillai A. et al. Surgical resection strategy and the influence of radicality on outcomes in oesophageal cancer // *Br. J. Surg.* – 2014. – Apr. – Vol. 101(5). – P. 511-517.
144. de la Fuente S.G., Weber J., Hoffe S.E. et al. Initial experience and oncologic outcomes from a large referral center with robotic assisted Ivor-Lewis esophagectomy. 2012. In press.

145. Decker G., Coosemans W., De Leyn P. et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Jan. – Vol. 35(1). – P.13-20.
146. Delanian S., Lefaix J.L. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2007. – Vol. 17(2). – P. 99–107.
147. Dinerman M., Tokar M., Kundel Y., Brenner B. Prospective phase II study of neoadjuvant therapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and bevacizumab for locally advanced resectable esophageal cancer // *Onkologie.* – 2012. – Vol. 35. - P. 427-431.
148. Ding X., Zhang J., Li B. et al. A meta-analysis of lymph node metastasis rate for patients with thoracic oesophageal cancer and its implication in delineation of clinical target volume for radiation therapy // *Br. J. Radiol.* – 2012. – Nov. – Vol. 85(1019). – P.1110-1119.
149. Donahue J.M., Nichols F.C., Li Z. et al. Complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer is associated with enhanced survival // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Feb. – Vol. 87(2). - P. 392-398.
150. Donohoe C.L., O'Farrell N.J., Ravi N., Reynolds J.V. Evidence-based selective application of transhiatal esophagectomy in a high-volume esophageal center // *World J. Surg.* – 2012. – Jan. – Vol. 36(1). – P. 98-103.
151. Dowson H.M., Strauss D., Mason R. The acute management and surgical reconstruction following failed esophagectomy in malignant disease of the esophagus // *Dis. Esophagus.* — 2007. - Vol. 20. - P. 135–140.
152. Dunn D.H., Johnson E.M., Morpew J.A. et al. Robot-assisted transhiatal esophagectomy: a 3-year single-center experience // *Dis. Esophagus.* – 2013. - Feb-Mar. – Vol. 26(2). – P. 159-166.

153. Earlam R., Cunha-Melo J.R. Oesophageal squamous cell carcinoma, II: a critical view of radiotherapy // *Br. J. Surg.* – 1980. – Vol. 67(7). – P. 457-461.
154. Esfehiani M.H., Mahmoodzadeh H., Omranipour R. Oesophageal perforation during neo-adjuvant brachytherapy for oesophageal squamous cell carcinoma // *J. Egypt Natl .Canc. Inst.* – 2015. – Feb. – Vol. 20. – P. 28-30.
155. Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention // *Nat. Clin.Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. - Vol. 5. – P. 517-526.
156. Falkenback D., Lehane C.W., Lord R.V. Robot-assisted gastrectomy and oesophagectomy for cancer // *ANZ J. Surg.* – 2014. – Oct. – Vol. 84(10). – P. 712-721.
157. Fareed K.R., Kaye P., Soomro I.N. et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer // *Gut.* – 2009. – Jan. – Vol. 58(1). – P. 127-143.
158. Feng M.X., Wang Q., Jiang W. et al. Comparison of retrosternal and posterior mediastinal gastric tube reconstruction after three-phase esophagectomy // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Jan. –Vol. 13(1). – P. 33-35.
159. Fiorica F., Di Bona D., Schepis F., et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2004. – Vol. 53(7). – P. 925-930.
160. Fok M.M.J., Law S.Y.K., Wong J. Prospective randomised study in the treatment of oesophageal carcinoma // *Asian J. Surg.* – 1994. – Vol. 17. –P. 223-229.
161. Foroulis C.N., Thorpe J.A. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2006. – Jan. – Vol. 29(1). – P. 30-34.

162. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17(8). – P. 2396.
163. Gaast A.V., van Hagen P., Hulshof M. et al. Esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study [abstract] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 4004.
164. Gagliardi G., Constine L.S., Moiseenko V. et al. Radiation dose-volume effects in the heart // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76. –P. 777-785.
165. Galvani C.A., Gorodner M.V., Moser F. et al. Robotically assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy // *Surg. Endosc.* – 2008. –Vol. -22(1). – P. 188–195.
166. Gaspar L.E., Qian C., Kocha W.I. et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37(3). – P. 593-599.
167. Gaspar L.E., Nag S., Herskovic A. et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38. – P. 127-132.
168. Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 988-995.
169. GebSKI V., Burmeister B., Smithers B.M. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8(3). – P. 226-234.

170. Gemmill E.H., McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer // *Br. J.Surg.* – 2007. – Vol. 94(12). – P. 1461-1467.
171. Gholipour C., Shalchi R.A., Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003 // *Dis. Esophagus.* – 2008. – Vol. 21. – P. 322–327.
172. Gockel I., Heckhoff S., Messow C.M. et al. Transhiatal and transthoracic resection in adenocarcinoma of the esophagus: does the operative approach have an influence on the long-term prognosis? // *World J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 40.
173. Godiris-Petit G., Munoz-Bongrand N., Honigman I. et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer: prospective evaluation of laparoscopic gastric mobilization // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1434–1440.
174. Gray J.L. The Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pre-malignant and Malignant Disease of the Oesophagus. College of Medical, Veterinary and Life Sciences Graduate School University of Glasgow. – January, 2012. – 139 p.
175. Greer S.E., Goodney P.P., Sutton J.E. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis // *Surgery.* - 2005. – Vol. 137(2). – P. 172-177.
176. Hammoud Z.T., Kesler K.A., Ferguson M.K. et al. Survival outcomes of resected patients who demonstrate a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer // *Dis. Esophagus.* – 2006. – Vol. 19(2). – P. 69-72.
177. Hanna G.B., Arya S., Markar R.S. Variation in the Standard of Minimally Invasive Esophagectomy for Cancer - Systematic Review // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2012. - Vol. 24. - P.176-187.
178. Hara H., Tahara M., Daiko H. et al. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for

- esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Sci.* – 2013. – Vol. 104. – P. 1455-1460.
179. Hindy P., Hong J., Lam-Tsai Y., Gress F. A comprehensive review of esophageal stents // *Gastroenterol. Hepatol. (N Y).* – 2012. – Aug. – Vol. 8(8). – P. 526-534.
180. Hirao M., Ando N., Tsujinaka T. et al. Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic oesophageal squamous cell carcinoma on perioperative complications // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98. – P. 1735-1741.
181. Hirasaki S., Tanimizu M., Moriwaki T. et al. Efficacy of clinical pathway for the management of mucosal gastric carcinoma treated with endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife // *Intern. Med.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1120–1125.
182. Hiroyuki Kuwano, Yasumasa Nishimura, Tsuneo Oyama et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society // *Esophagus.* – 2015. – Vol. 12. – P. 1–30.
183. Horgan S., Berger R.A., Elli E.F., Espat N.J. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy // *Am. Surg.* 2003. – Jul. – Vol. 69(7). – P. 624-626.
184. Hui-Min Guo, Xiao-Qi Zhang, Min Chen, Shu-Ling Huang. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2014. - May 14. - Vol. 20(18). – P. 5540–5547.
185. Hulscher J.B., van Sandick J.W., de Boer A.G. et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347(21). – P. 1662-1669.

186. Hyeon Young Yoon, Young Koog Cheon, Hye Jin Choi, Chan Sup Shim. Role of Photodynamic Therapy in the palliation of obstructing esophageal cancer // *Korean J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 27. – P. 278-284.
187. Ilson D., Wadleigh R., Leichman L. et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 898–902.
188. Ilson D. Esophageal Cancer Chemotherapy: Recent Advances // *Gastrointestinal Cancer Research.* – 2008. – March/April. - Vol. 2. – P. 85–92.
189. Ilson D., Minsky B.D., Ku G.Y., et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 2820-2827.
190. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) (1998) Report 58: Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. - Bethesda. Maryland. - 1998. - P. 23.
191. Ishihara R., Iishi H., Uedo N. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Dec. – Vol. 68(6). – P. 1066-1072.
192. Ishikawa H., Nonaka T., Sakurai H. et al. Usefulness of intraluminal brachytherapy combined with external beam radiation therapy for submucosal esophageal cancer: long-term follow-up results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76(2). – P. 452-459.
193. Ishikawa N., Kawaguchi M., Inaki N. et. al. Robot-assisted thoracoscopic hybrid esophagectomy in the semi-prone position under pneumothorax // *Artif. Organs.* – 2013. – Jun. – Vol. 37(6). – P. 576-580.

194. Izbicki J.R., Broering D.C., Yekebas E.F. et al. Surgery of the Esophagus. Textbook and Atlas of Surgical Practice. - Steinkopff Verlag. - 2009. – 386 p.
195. Javidfar J., Bacchetta M., Yang J.A. et al. The use of a tailored surgical technique for minimally invasive esophagectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – May. – Vol. 143(5). – P. 1125-1129.
196. Jiang X.J., Song M.Q., Xin Y.N. et al. Endoscopic stenting and concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer: a case-control study // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(12). – P. 1404-1409.
197. Jin H.L., Zhu H., Ling T.S., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15(47). – P. 5983-5991.
198. Jing Wang, Jian Ge, Xiao-Hua Zhang et al. Endoscopic Submucosal Dissection Versus Endoscopic Mucosal Resection for Early Esophageal SCC: a Meta-analysis // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – Vol. 15. – P. 1803-1806.
199. Kassis E.S., Kosinski A.S., Ross P. Jr. et al. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 96(6). – P. 1919-1926.
200. Kato H., Sato A., Fukuda H. et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708) // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 39. – P. 638-643.
201. Kauppi J.T., Oksala N., Salo J.A., et al. Locally advanced esophageal adenocarcinoma: response to neoadjuvant chemotherapy and survival predicted by ([18F]) FDG-PET/CT // Acta. Oncol. – 2012. – Vol. 51. – P. 636-644.

202. Kaushik N., Khalid A., Brody D. et al. Endoscopic ultrasound compared with laparoscopy for staging esophageal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 2000–2002.
203. Kayani Babar, Omar A. Jarral, Thanos Athanasiou, Emmanouil Zacharakis. Should oesophagectomy be performed with cervical or intrathoracic anastomosis? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 14. – P. 821–827.
204. Kelsen D.P., Winter K.A., Gunderson L.L. et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25(24). – P. 3719-3725.
205. Kenneth K. Wang, Ganapathy Prasad, Jianmin Tian. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26(5). – P. 453–458.
206. Kim D.J., Hyung W.J., Lee C.Y. et al. Thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer: feasibility and safety of robotic assistance in the prone position // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 139(1). – P. 53-59.
207. Kim J.Y., Correa A. M., Vaporciyan A.A. et al. Does the Timing of Esophagectomy after Neoadjuvant Chemoradiation Affect Outcome? // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93(1). – P. 207–213.
208. Kim T.J., Kim H.Y., Lee K.W., Kim M.S. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – P. 403-421.
209. Klink C.D., Binnebösel M., Otto J. et al. Intrathoracic versus cervical anastomosis after resection of esophageal cancer: a matched pair analysis of 72 patients in a single center study // *World J. Surg. Oncol.* – 2012. – Aug. - Vol. 6. – P. 150-159.

210. Kole T.P., Aghayere O., Kwah J. et al. Comparison of heart and coronary artery doses associated with intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for distal esophageal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83(5). – P. 1580-1586.
211. Kranzfelder M., Schuster T., Geinitz H. et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98(6). - P. 768-783.
212. Krasna M.J., Jiao X., Mao Y.S., et al. Thoracoscopy/laparoscopy in the staging of esophageal cancer // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2002. – Vol. 12. – P. 213–218.
213. Kurokawa Y., Muto M., Minashi K. et al. Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508 // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 39. – P. 686-689.
214. Kutup A., Nentwich M.F., Bollschweiler E. et al. What Should Be the Gold Standard for the Surgical Component in the Treatment of Locally Advanced Esophageal Cancer: Transthoracic Versus Transhiatal Esophagectomy // *Ann. Surg.* – 2014. - Jun. – Vol. 19. – P. 29-36.
215. Lagarde S.M., Vrouenraets B.C., Stassen L.P., van Lanschot J.J. Evidence-based surgical treatment of esophageal cancer: overview of high-quality studies // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Apr. – Vol. 89(4). – P. 1319-1326.
216. Lambert R. Endoscopy in screening for digestive cancer // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 4. – P. 518-525.
217. Larssen L., Hauge T., Medhus A.W. Stent treatment of malignant gastric outlet obstruction: the effect on rate of gastric emptying, symptoms, and survival // *Surg. Endosc.* - 2012. - Vol. 26 (10). - P. 2955–2960.

218. Lee J.L., Park S.I., Kim S.B. et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 947–954.
219. Lee T.J., Martin R. C.G. 2nd. Surgical Quality of Care in Esophageal Malignancies // *Future Oncol.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. 575-584.
220. Leichman L.P., Goldman B.H., Bohanes P.O. et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 4555-4560.
221. Lennerz J.K., Kwak E.L., Ackerman A. et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Dec; 20. – Vol. 29(36). – P. 4803-4810.
222. Lettmaier S., Strnad V. Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 6, 2. – P. 236–241.
223. Levy R.M., Trivedi D., Luketich J.D. Minimally invasive esophagectomy // *Surg. Clin. North. Am.* – 2012. - Oct; 92(5). – P. 1265-1285.
224. Ligthart-Melis G.C., Weijs P.J., te Boveldt N.D. et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer // *Dis. Esophagus.* – 2013. – Vol. 26. – P. 587–593.
225. Lin J., Zeng R., Cao W. et al. Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 2189-2192.

226. Litle V.R., Luketich J.D., Christie NA. et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Nov 17. – Vol. 6(5). – P. 1687-1693.
227. Liu B.W., Liu Y., Liu J.R., Feng Z.X. Comparison of hand-sewn and stapled anastomoses in surgeries of gastrointestinal tumors based on clinical practice of China // *World J. Surg. Oncol.* – 2014. - Sep 21. – Vol. 2(1). – P. 292.
228. Lloyd D.M., Vipond M., Robertson G.S. et al. Toracoscopic oesophagogastrectomy a new technique for intrathoracic stapling // *Endosc. Surg. Allied. Technol.* – 1994. – Vol.2. - №1. - P. 26-31.
229. Lloyd S., Chang B.W. Current strategies in chemoradiation for esophageal cancer // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. – Jun. – Vol. 5(3). – P. 156-165.
230. Lordick F., Ott K., Krause B.J. et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial // *Lancet Oncol.* - 2007. – Vol. 8. – P. 797-805.
231. Luechakietisak P., Kasetsunthorn S. Comparison of hand-sewn and stapled in esophagogastric anastomosis after esophageal cancer resection: a prospective randomized study // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2008. – Vol. 91. – P. 681–685.
232. Luketich J.D., Schauer P.R., Christie N.A. et al. Minimally invasive esophagectomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70(3). – P. 906–912.
233. Luketich J.D., Pennathur A., Awais O. et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1,000 patients // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256(1). - P. 95-103.
234. Lv J., Cao X.F., Zhu B. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16(13). – P. 1649-1654.

235. Ma H., Li Y., Ding Z. et al. The clinical significance of subcarinal lymph node dissection in the radical resection of oesophageal cancer // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Jun. – Vol. 16(6). – P. 839-843.
236. Maas K.W., Biere S.S., Scheepers J.J. et al. Minimally invasive intrathoracic anastomosis after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: a review of transoral or transthoracic use of staplers // *Surg. Endosc.* – 2012. - Jul; 26(7). – P. 1795-1802.
237. Maetani I., Ukita T., Tada T. et al. Metallic stents for gastric outlet obstruction: reintervention rate is lower with uncovered versus covered stents, despite similar outcomes // *Gastrointest. Endosc.* - 2009. - Vol. 69(4). - P. 806–812.
238. Malthaner R.A., Wong R.K., Rumble R.B. et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and metaanalysis // *BMC Med.* – 2004. – Vol. 2. – P. 35.
239. Mannath J., Subramanian V., Hawkey C.J., Ragnath K. Narrow band imaging for the characterisation of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus: a metaanalysis // *Endoscopy.* – 2010. – Vol. 42(5). – P. 351.
240. Mao W.M., Zheng W.H., Ling Z.Q. Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 2461-2464.
241. Markar S.R., Karthikesalingam A., Vyas S. et al. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – May. – Vol. 15(5). – P. 876-884.
242. Markar S.R., Arya S., Karthikesalingam A., Hanna G.B. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Dec. – Vol. 20(13). – P. 4274-4281.

243. Martin S., Chen J.Z., Rashid Dar. A. et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 101(3). – P. 431-437.
244. McKenzie S., Mailey B., Artinyan A. et al. Improved outcomes in the management of esophageal cancer with the addition of surgical resection to chemoradiation therapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18(2). – P. 551-558.
245. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359(9319). – P. 1727-1733.
246. Meng F., Li Y., Ma H. et al. Comparison of outcomes of open and minimally invasive esophagectomy in 183 patients with cancer // *J. Thorac. Dis.* – 2014. – Sep. – Vol. 6(9). – P.1218-1224.
247. Meyers B.F., Downey R.J., Decker P.A., et al, and the American College of Surgeons Oncology Group Z0060. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 738–745.
248. Minsky B.D., Pajak T., Ginsberg R. et al. INT0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer high-dose versus standard dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1167-1174.
249. Mizowaki T., Nishimura Y., Shimada Y. et al. Optimal size criteria of malignant lymph nodes in the treatment planning of radiotherapy for esophageal cancer: evaluation by computed tomography and magnetic resonance imaging // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. - Vol. 36. –P. 1091–1098.

250. Moghissi K., Dixon K., Stringer M., Thorpe J.A. Photofrin PDT for early stage oesophageal cancer: Long term results in 40 patients and literature review // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2009. – Vol. 6. – P. 159-166.
251. Muijs C.T., Beukema J.C., Mul V.E. et al. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma // *Radiother. Oncol.* - 2012. - Vol. 102 (2). - P. 303–308.
252. Mukai M., Kubota S., Morita S., Akanuma A. A pilot study of combination therapy of radiation and local administration of OK-432 for esophageal cancer: five-year survival and local control rate // *Cancer*. - 1995. - Vol. 75. - P. 2276–2280.
253. Murakami Y., Nagata Y., Nishibuchi I. et al. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 17. – P. 263-271.
254. Muro K., Hamaguchi T., Ohtsu A. et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 955–959.
255. Murray L., Romero Y. Role of obesity in Barrett's esophagus and cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2009. – Vol. 18. – P. 439-452.
256. Murthy S.B., Patnana S.V., Xiao L. et al. The standardized uptake value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after chemoradiation and clinical outcome in patients with localized gastroesophageal carcinoma // *Oncology*. – 2010. – Vol. 78. – P. 316-322.
257. Nagaraja V., Cox M.R., Eslick G.D. Safety and efficacy of esophageal stents preceding or during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. – Apr. – Vol. 5(2). – P. 119-126.

258. Nakagawa K., Koike T., Iijima K. et al. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan // *Am. J. Gastroenterol.* -2014. – Mar. – Vol. 109(3). – P. 348-356.
259. Nakamura K., Kato K., Igaki H. et al. Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study) // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 43. – P. 752-755.
260. Nakashima A., Nakashima K., Seto H. et al. Thoracic esophageal carcinoma: evaluation in the sagittal section with magnetic resonance imaging // *Abdom. Imaging.* – 1997. – Vol. 22. – P. 20–23.
261. Napier Kyle J., Scheerer Mary, Misra Subhasis. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. - May 15. – Vol. 6(5). – P. 112-120.
262. National Oesophago-Gastric Cancer audit (<http://www.hscic.gov.uk/og.>).
263. Natsugoe S., Okumura H., Matsumoto M. et al. Randomized controlled study on preoperative chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for esophageal squamous cell cancer in a single institution // *Dis. Esophagus.* – 2006. – Vol.19. – P. 468–472.
264. Natsugoe S. From uniformed treatment to individualized treatment for superficial esophageal cancer—what is potentially a new approach? // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1-7.
265. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal Cancers and Esophagogastric Junction. Version 3.2015.
266. Nemoto K., Matsumoto Y., Yamakawa M. et al. Treatment of superficial esophageal cancer by external radiation therapy alone: results of a

- multi-institutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. - Mar 1. – Vol. 46(4). – P. 921-925.
267. Nicolini G., Ghosh-Laskar S., Shrivastava S.K. et al. Volumetric modulationarc radiotherapy with flattening filter-free beams compared with static gantry IMRT and 3D conformal radiotherapy for advanced esophageal cancer: a feasibility study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84(2). – P. 553-560.
268. Nieman K.M., Romero I.L., Van Houten B., Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1831. – P. 533-541.
269. Nishihira T., Hirayama K., Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus // *Am. J. Surg.* – 1998. – Jan. – Vol. 175(1). – P. 47-51.
270. Nishimura H., Tanigawa N., Hiramatsu M. et al. Preoperative esophageal cancer staging: magnetic resonance imaging of lymph node with ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202. – P. 604–611.
271. Oberholzer K., Pohlmann A., Schreiber W. et al. Assessment of tumor microcirculation with dynamic contrast-enhanced MRI in patients with esophageal cancer: initial experience // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1296–1301.
272. Okines A.F., Gonzalez de Castro D., Cunningham D. et al. Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the REAL3 and TransMAGIC trials // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Jun. – Vol. 49(9). – P. 2116-2125.
273. Okuyama M., Motoyama S., Suzuki H. et al. Hand-sewn cervical anastomosis versus stapled intrathoracic anastomosis after esophagectomy for

- middle or lower thoracic esophageal cancer: a prospective randomized controlled study // *Surg. Today.* – 2007. – Vol. 37. – P. 947–952.
274. Omloo J.M., Law S.Y., Launois B. et al. Short and long-term advantages of transhiatal and transthoracic oesophageal cancer resection // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 793–797.
275. Orringer M.B., Marshall B., Chang AC. et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned // *Ann Surg.* -2007. – Sep. – Vol. 246(3). – P. 363-372.
276. Osugi H., Takemura M., Lee S. et al. Thoracoscopic esophagectomy for intrathoracic esophageal cancer // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 11(4). – P.221.
277. Oze I., Matsuo K., Wakai K. et al. Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 41. – P. 677-692.
278. Oze I., Matsuo K., Ito H. et al. Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2012. – Jan. – Vol. 42(1). – P. 63-73.
279. Papenfuss W.A., Kukar M., Attwood K. et al. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer: a 2005-2011 NSQIP comparison of modern multicenter results // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Sep. – Vol. 110(3). – P. 298-301.
280. Pasini F., de Manzoni G., Zanoni A. et al. Neoadjuvant therapy with weekly docetaxel and cisplatin, 5-fluorouracil continuous infusion, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer produced a high percentage of long-lasting pathological complete response: a phase 2 study // *Cancer.* - 2013. – Vol. 119. – P. 939-945.

281. Pasquier D., Mirabel X., Adenis A. et al. External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma // *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* – 2006. - Aug 1. – Vol. 65(5). – P. 1456-1461.
282. Pech O., Behrens A., May A. et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1200-1206.
283. Pennathur A., Farkas A., Krasinskas A.M. et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1048–1055.
284. Pennathur A., Zhang J., Chen H., Luketich J.D. The “Best Operation” for Esophageal Cancer? // *Ann. Thorac. Surg.* - 2010. – Vol. 89(6). - P. 2163–2167.
285. Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., Luketich J.D. Oesophageal carcinoma // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 400–412.
286. Peyre C.G., Hagen J.A., DeMeester S.R. et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection // *Ann. Surg.* – 2008. – Oct. – Vol. 248(4). – P. 549-556.
287. Peyre C.G., Hagen J.A., DeMeester S.R. et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes // *Ann. Surg.* – 2008. – Dec. – Vol. 248(6). – P. 979-985.
288. Pöttgen C., Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer – a meta-analysis of the randomized trials // *Cancer Treat. Rev.* - 2012. - Vol. 38 (6). - P. 599–604.
289. Pouliquen X., Levard H., Hay J.M. et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the

- esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 223. – P. 127-133.
290. Price T.N., Nichols F.C., Harmsen W.S. et al. A comprehensive review of anastomotic technique in 432 esophagectomies // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Apr. – Vol. 95(4). – P. 1154-1160.
291. Puli S.R., Reddy J.B., Bechtold M.L. et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1479–1490.
292. Quint L.E., Bogot N.R. Staging esophageal cancer // *Cancer Imaging 8 Spec. No. A.* – 2008. – P. 33–42.
293. Rastogi A., Puli S., El-Serag H.B. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 394–398.
294. Rice T.W. Diagnosis and staging of esophageal cancer. In: Pearson FG, Patterson GA, eds. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. 3rd edn. Philadelphia: Churchill Livingstone // Elsevier. – 2008. – P. 454–463.
295. Rice T.W., Rusch V.W., Ishwaran H. et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/ International Union Against Cancer Staging Manuals // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116. – P. 3763–3773.
296. Riddell A.M., Allum W.H., Thompson J.N. et al. The appearances of oesophageal carcinoma demonstrated on high-resolution, T2-weighted MRI, with histopathological correlation // *Eur. Radiol.* - 2007. – Vol. 17. – P. 391–399.
297. Rizk N.P., Ishwaran H., Rice T.W. et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer // *Ann Surg.* – 2010. – Jan. – Vol. 251(1). – P. 46-50.

298. Rosenblatt E., Jones G., Sur R.K. et al. Adding external beam to intraluminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency // *Radiother. Oncol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 488–494.
299. Sadanaga N., Kuwano H., Watanabe M. et al. Laparoscopy-assisted surgery: a new technique for transhiatal esophageal dissection // *Am. j. surg.* - 1994. - Vol. 168. - № 4. - P. 355-357.
300. Safran H., Suntharalingam M., Dipetrillo T. et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 70(2). – P. 391-395.
301. Sai H., Mitsumori M., Araki N. et al. Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62(5). – P. 1339-1344.
302. Saito Y., Andoh A., Hata K. et al. Chemoradiation therapy followed by endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53. – P. 3242–3245.
303. Saito Y., Takisawa H., Suzuki H. et al. Endoscopic submucosal dissection of recurrent or residual superficial esophageal cancer after chemoradiotherapy // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 67. – P. 355–359.
304. Sakurada A., Takahara T., Kwee T.C. Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer // *Eur. Radiol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1461–1469.
305. Sannohe Y., Hiratsuka R., Doi K. Lymph Node metastasis in cancer of the thoracic Esophagus // *Am. J. Surg.* – 1981. – Vol. 141 (2). – P. 216-218.
306. Schoppmann S.F., Langer F.B., Prager G., Zacherl J. Outcome and complications of long-term self-expanding esophageal stenting // *Dis. Esophagus.* – 2013. - Feb-Mar. – Vol. 26(2). – P. 154-158.

307. Schreiber D., Rineer J., Vongtama D. et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 244–250.
308. Schreurs L.M., Janssens A.C., Groen H. et al. Value of EUS in determining curative resectability in reference to CT and FDG-PET: the optimal sequence in preoperative staging of esophageal cancer? // *Ann. Surg. Oncol.* - 2011. – Vol. 6. – P. 19-28.
309. Schwer A.L., Ballonoff A., McCammon R. et al. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73. – P. 449–455.
310. Sepesi B., Watson T.J., Zhou D. et al. Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2010. – Apr. – Vol. 210(4). – P. 418-427.
311. Sgourakis G., Gockel I., Lyros O. et al. Detection of lymph node metastases in esophageal cancer // *Expert Rev. Anticancer. Ther.* – 2011. – Vol. 11. – P. 601-612.
312. Sgourakis G., Gockel I., Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: A systematic review // *World J. Gastroenterol.* – 2013. - March 7. – Vol. 19(9). – P. 1424-1437.
313. Shah D. R., Martinez S.R., Canter R.J. et al. Comparative morbidity and mortality from cervical or thoracic esophageal anastomoses // *J. Surg. Oncol.* – 2013. – Dec. – Vol. 108(7). – P. 472-476.
314. Sharan K., Fernandes D.J., Prakash Saxena P.U. et al. Treatment outcomes after intraluminal brachytherapy following definitive chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer // *J. Cancer Res. Ther.* – 2014. - Apr-Jun. – Vol. 10(2). – P. 337-341.

315. Sharma D., Thakur A., Toppo S., Chandrakar S.K. Lymph node counts in indians in relation to lymphadenectomy for carcinoma of the oesophagus and stomach // *Asian J. Surg.* – 2005. – Apr. – Vol. 28(2). – P. 116-120.
316. Shimura T., Sasaki M., Kataoka H. et al. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 821–826.
317. Shridhar R., Almhanna K., Meredith K. L. et al. Radiation Therapy and Esophageal Cancer // *Cancer. Control.* – 2013. - Vol. 20. - P. 92 – 110.
318. Siddiqui F.A., Atkins K.M., Diggs B.S. et al. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. – Vol. 5(2). – P. 86–91.
319. Sihag S., Wright C.D., Wain J.C. et al. Comparison of perioperative outcomes following open versus minimally invasive Ivor Lewis oesophagectomy at a single, high-volume centre // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42(3). – P. 430–437.
320. Singh R. NBI for upper gastrointestinal tract lesions, Narrow band imaging with magnification for the diagnosis of lesions in the upper gastrointestinal tract // *World J Gastrointest Endosc.* – 2013. – Vol. 5(12). – P. 584-589.
321. Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers BM. et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12(7). – P. 681-692.
322. Smith T.J., Ryan L.M., Douglass H.O. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42(2). – P. 269-276.

323. Sobin L.H., Hermanek P., Hutter R.V. TNM classification of malignant tumors: a comparison between the new (1987) and the old editions // *Cancer*. – 1988. – Vol. 61. – P. 2310–2314.
324. Stahl M., Stuschke M., Lehmann N. et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23(10). – P. 2310-2317.
325. Stahl M., Budach W., Meyer H.J., Cervantes A. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 46-49.
326. Stewart D.J., Balamurugan R., Everitt N.J. Ravi K. Ten-year experience of esophageal self-expanding metal stent insertion at a single institution // *Dis. Esophagus*. - 2012. – Vol. 7. – P. 28-38.
327. Sumie H. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for diagnosis of depressed gastric lesions // *Molecular and clinical oncology*. - 2014. – Vol. 2. – P. 129-133.
328. Sun F., Yuan P., Chen T., Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. - May 7. – Vol. 9(1). – P.78.
329. Sur R.K., Donde B., Levin V.C. Fractionated high dose rate brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1998. - Vol. 40. - P. 447–453.
330. Tachimori Y., Ozawa S., Fujishiro M. et al. Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2006 // *Esophagus*. – 2013. – Vol. 11. – P. 21-47.
331. Tai P., Yu E. Esophageal cancer management controversies: Radiation oncology point of view // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. - August 15. – Vol. 6(8). – P. 263-274.

332. Taketa T., Correa A.M., Suzuki A. et al. Outcome of trimodality-eligible esophagogastric cancer patients who declined surgery after preoperative chemoradiation // *Oncology*. – 2012. – Vol. 83. – P. 300–304.
333. Tamaki T., Ishikawa H., Takahashi T. et al. Comparison of efficacy and safety of low-dose-rate vs. high-dose-rate intraluminal brachytherapy boost in patients with superficial esophageal cancer // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 11. – P. 130-136.
334. Tannock I.F. Potential for therapeutic gain from combined-modality treatment // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* – 1992. – Vol. 26. – P.1-15.
335. Tepper J., Krasna M.J., Niedzwiecki D. et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(7). – P. 1086–1092.
336. The UK Clinical PDT Study Group. Clinical Guidelines for Performing Photodynamic Therapy (PDT) on Patients with Bronchopulmonary or Oesophageal Cancer. Independent publication 2002
337. Thompson WM. Esophageal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1983. – Vol. 9. – P. 1533–1565.
338. Thomson I.G., Smithers B.M., Gotley D.C. et al. Thoracoscopic-assisted esophagectomy for esophageal cancer: analysis of patterns and prognostic factors for recurrence // *Ann. Surg.* – 2010. - Aug. – Vol. 252(2). – P. 281-291.
339. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др; пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова. К.А. Повлов. - М.: Логосфера, 2011. – 304 с.
340. Trugeda S., Fernández-Díaz M.J., Rodríguez-Sanjuán J.C. et al. Initial results of robot-assisted Ivor-Lewis oesophagectomy with intrathoracic hand-sewn anastomosis in the prone position // *Int. J. Med. Robot.* - 2014 Apr. - 29. – P. 29-33.

341. Tulchinsky H., Shmueli E., Figer A. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15(10). – P. 2661–2667.
342. Urschel J.D., Vasani H., Blewett C.J. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // *Am. J. Surg.* -2002. – Vol. 183(3). – P. 274-279.
343. Urschel J.D., Vasani H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // *Am. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185(6). – P. 538-543.
344. van der Sluis P.C., Ruurda J.P., van der Horst S. et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer, a randomized controlled trial (ROBOT trial) // *Trials.* – 2012. - Nov 30. – Vol. 13. – P. 230.
345. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2074–2084.
346. van Hillegeersberg R., Boone J., Draaisma W.A. First experience with robot-assisted thoracoscopic esophagolymphadenectomy for esophageal cancer // *Surg Endosc.* – 2006. – Sep. – Vol. 20(9). – P. 1435-1439.
347. van Vliet E.P., Eijkemans M.J., Kuipers E.J. et al. Publication bias does not play a role in the reporting of the results of endoscopic ultrasound staging of upper gastrointestinal cancers // *Endoscopy.* - 2007. – Vol. 39. – P. 325–332.
348. van Vliet E.P., Heijenbroek-Kal M.H., Hunink M.G. et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 547-557.

349. van Westreenen H.L., Heeren P.A., van Dullemen H.M. et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of oesophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations // *Journal Gastrointestinal. Surgery.* – 2005. – Vol. 9(1). – P. 54-61.
350. Varghese T.K., Hofstetter Jr., W.L., Rizk N.P. et al. The Society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96. – P. 346–356.
351. Verhage R.J., Hazebroek E.J., Boone J., Van Hillegersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature // *Minerva Chir.* – 2009. – Apr. – Vol. 64(2). – P.135–146.
352. Vleggaar F.P., Siersema P.D. Expandable stents for malignant esophageal disease // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 21. – P. 377-388.
353. von Rahden B.H., Feith M., Stein H.J. Limited surgical resection versus local endoscopic therapy of early cancers of the esophagogastric junction // *Zentralbl. Chir.* – 2006. – Apr. - 131(2). – P. 97-104.
354. Vuong T., Szego P., David M. et al. The safety and usefulness of highdose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 63(3). –P. 758-764.
355. Wang B.Y., Goan Y.G., Hsu P.K. et al. Tumor length as a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91. – P. 887–893.
356. Wang H., Tan L., Feng M. et al. Comparison of the short-term health-related quality of life in patients with esophageal cancer with different routes of gastric tube reconstruction after minimally invasive esophagectomy // *Qual Life Res.* – 2011. – Mar. – Vol. 20(2). – P.179-189.

357. Wang L., Yang H.Y., Zheng Y.Q. Personalized medicine of esophageal cancer // *J. Cancer Res. Ther.* – 2012. - Jul-Sep. – Vol. 8(3). – P. 343-347.
358. Warnecke-Eberz U., Vallböhmer D., Alakus H. et al. ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Aug. – Vol. 13(8). – P. 1411-1421.
359. Watanabe M., Baba Y., Nagai Y., Baba H. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review // *Surg. Today.* – 2013. – Mar. – Vol. 43(3). – P.237-244.
360. Weber Jill M., Richard Karl C., Meredith Kenneth L. Minimally Invasive Surgery for EsophagealCancer // *Cancer Control.* – 2013. –Vol. 20(2). – P. 130-137.
361. Weber W.A., Ott K., Becker K. et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3058-3065.
362. Wei-Min Mao, Wei-Hui Zheng, Zhi-Qiang/ Ling Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development // *Asian Pacific J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 2. – P. 2461-2466.
363. Weksler B., Sharma P., Moudgill N. et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy is equivalent to thoracoscopic minimally invasive esophagectomy // *Dis. Esophagus.* – 2012. – Jul. – Vol. 25(5). – P. 403-409.
364. Welsh J., Gomez D., Palmer M.B. et al. Intensity-modulated proton therapy further reduces normal tissue exposure during definitive therapy for locally advanced distal esophageal tumors: a dosimetric study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81(5). – P. 1336-1342.
365. Wong R., Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. - (1): CD002092.

366. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Online] // International Agency for Research on Cancer. - 2012. <http://globocan.iarc.fr>.
367. Wright C.D., Zeitels S.M. Recurrent laryngeal nerve injuries after esophagectomy // *Thorac. Surg. Clin.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 23–33.
368. WU Ning, PANG Lie-wen, CHEN Zhi-ming et al. Tumour length is an independent prognostic factor of esophageal squamous cell carcinomas // *Chinese Medical Journal.* – 2012. – Vol. 125(24). – P. 4445-4448.
369. Xiao-Hua Xu, Xue-Hong Peng, Ping Yu et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Carcinoma: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials Asian Pacific // *J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol.13. – P. 103-110.
370. Xu Y., Liu J., Du X. Prognostic impact of postoperative radiation in patients undergoing radical esophagectomy for pathologic lymph node positive esophageal cancer // *Radiat. Oncol.* – 2013. - May 8. – P. 116.
371. Yamamoto M., Weber J.M., Karl R.C. Minimally Invasive Surgery for Esophageal Cancer // *Cancer Control.* – 2013. – Vol. 20(2). – P.130-137.
372. Yamasaki M., Miyata H., Yasuda T. et al. Impact of the Route of Reconstruction on Post-operative Morbidity and Malnutrition after Esophagectomy: A Multicenter Cohort Study // *World J. Surg.* – 2014. – Vol. 15. – P. 110-115.
373. Yang Z., Wu Q., Wang F. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective studies comparing covered and bare self-expandable metal stents for the treatment of malignant obstruction in the digestive tract // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Apr. – Vol. 10(7). – P. 825-835.
374. Yano T., Muto M., Minashi K. et al. Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy

- for esophageal squamous cell carcinoma // *Endoscopy*. -2011. – Aug. – Vol. 43(8). – P. 657-663.
375. Yaping Xu, Xinmin Yu, Qixun Chen, Weimin Mao. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – V. 10. - P.1-8.
376. Yendamuri S., Swisher S.G., Correa A.M. et al. Esophageal tumor length is independently associated with long-term survival // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – P. 508–516.
377. Yorozu A., Dokiya T., Oki Y. High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 45(2). – P. 271-275.
378. Yoshifumi Baba, Masayuki Watanabe, Naoya Yoshida, Hideo Baba. Neoadjuvant treatment for esophageal squamous cell carcinoma // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2014. - May 15. – Vol. 6(5). – P. 121-128.
379. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(34). – P. 5598-5606.
380. Zhang Y.S., Gao B.R., Wang H.J. Comparison of anastomotic leakage and stricture formation following layered and stapler oesophagogastric anastomosis for cancer: a prospective randomized controlled trial // *J. Int. Med. Res.* - 2010. – Vol. 38(1). – P. 227–233.
381. Zhen L. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study // *Gastrointest. Endosc.* - 2010. - Vol. 72. – P. 6.
382. Zheng Y.Z., Dai S.Q., Li W. et al. Comparison between different reconstruction routes in esophageal squamous cell carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18(39). – P. 5616-5621.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Оценка степени ответа опухоли пищевода на проводимое
неoadьювантное лечение

(Wu T.T., Chirieac L.R., Abraham S.C., et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome // Am. J. Surg. Pathol. - 2007 – Vol. 31(1). – P. 58-64.)

Оценка степени ответа опухоли на лечение	Патоморфологическая характеристика
Полный ответ опухоли	Отсутствие опухолевых клеток в гистологическом микропрепарате, включая лимфатические узлы
Умеренный ответ	Наличие 1-50% резидуальных опухолевых клеток
Минимальный ответ	Более 50% резидуальных опухолевых клеток в гистологическом микропрепарате

Классификация хирургических осложнений

(Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. The Dindo-Clavien Classification of Surgical Complications // Ann Surg. – 2004. – Vol. 244. – P. 931-937.)

Степень	Определение
Степень I	Любое отклонение от течения нормального послеоперационного периода без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических и радиологических вмешательств. Допустимыми терапевтическими режимами являются: противорвотные препараты, антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиопроцедуры. Эта степень включает также раневую инфекцию, купированную.
Степень II	Требуется применение препаратов помимо перечисленных для I степени осложнений. Включены также гемотрансфузии и полное парентеральное питание.
Степень III Ша Шб	Необходимы хирургические, эндоскопические или радиологические вмешательства. Вмешательства без общей анестезии. Вмешательства под общей анестезией.
Степень IV IVa IVb	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС*), требующие интенсивного лечения в реанимационном отделении. Дисфункция одного органа (включая необходимость диализа). Полиорганная недостаточность.
Степень V	Смерть больного.

* - кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, но исключая преходящее нарушение мозгового кровообращения

