

Дворецкий
Сергей Юрьевич

Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и
минимальноинвазивных хирургических технологий

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.12 – онкология

Санкт-Петербург
2016

Работа выполнена в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Левченко Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук профессор **Павелец Константин Вадимович**, профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ России

Доктор медицинских наук профессор **Кит Олег Иванович**, директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии Ростовского государственного медицинского университета

Доктор медицинских наук профессор **Бурмистров Михаил Владимирович**, заместитель директора филиала ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Приволжский филиал» МЗ РФ

Ведущее научное учреждение:

ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2016г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Бахидзе Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак пищевода (РП) – 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 (WHO, GLOBOCAN 2012). Одногодичная летальность при РП находится на первом месте среди онкологических больных, достигая 65-80% (Соколов В.В. и др., 2012).

Ранняя диссеминация РП объясняет плохой прогноз течения заболевания. 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 у больных с отдаленными метастазами - всего 3% (Zhang Y., 2013). Относительная 5-летняя выживаемость больных РП не превышает 10-15% как в России, так и в Европе (Мерабишвили В.М., 2013).

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 ст. заболевания (Деньгина Н.В., 2012).

Результаты только хирургического метода лечения РП по-прежнему остаются неудовлетворительными. В течение первого года после операции рецидив заболевания возникает в 54-79% случаев (Hiroyuki Kuwano et al., 2015). Медиана общей выживаемости при только хирургическом методе лечения составляет всего 15 мес. (Kelsen D.P. et al., 2007).

Единственное на сегодняшний день рандомизированное исследование продемонстрировало преимущества непосредственных результатов минимальноинвазивных эзофагэктомий у больных РП над традиционными «открытыми» операциями (Biere S.S. et al., 2012). Однако отдаленные результаты использования эндовидеохирургических технологий при оперативном лечении РП еще предстоит проанализировать. Также не изучены возможности минимальноинвазивных технологий (МИТ) в комплексном лечении РП.

Неудовлетворительные результаты только хирургического метода побуждают к использованию мультидисциплинарного подхода в лечение РП. В настоящее время предоперационная химиолучевая терапия является наиболее перспективным методом лечения местнораспространенного РП (Almhanna K., et al., 2013).

Ряд исследований показали, что применение индукционного 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 (Sjoquist K.M. et al. 2011). Однако многие авторы также схожи во мнении, что использование комплексного лечения РП с химиолучевой терапией в неоадьювантном режиме увеличивает риск послеоперационных осложнений и летальности (Shridhar R. et al., 2013).

Внутрипросветная брахитерапия пищевода играет существенную роль в паллиативном лечении больных РП (Канаев С.В. и др., 2012). Однако роль брахитерапии в неоадьювантном химиолучевом режиме не определена (Shridhar R. et al., 2013). Научные исследования, посвященные комплексному лечению РП с использованием брахитерапии, носят единичный характер, а их результаты противоречивы (Esfehani M.H. et al., 2015; Muijs C.T. et al., 2012).

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. Разнородные группы пациентов, а также отсутствие стандартов хирургического лечения объясняют различные результаты в клиниках, занимающихся лечением РП (Almhanna K. et al., 2013).

Таким образом, актуальность проблемы данного исследования обусловлена неудовлетворительными результатами лечения РП. В диагностике и лечении остается много нерешенных вопросов, что свидетельствует о необходимости исследований, направленных на поиск более действенных подходов при лечении РП.

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.

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).

При раке верхнегрудного и шейного отделов пищевода, когда технически сложно произвести радикальную 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).

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

Практическая значимость

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 РП.

Показана возможность диагностики местного распространения РП при помощи магнитно-резонансной томографии. 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.

Доказана целесообразность проведения неoadъювантного 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 неoadъювантном режиме. Данный способ позволил снизить высокий уровень осложнений и летальности, который был при неoadъювантном 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 соблюдения принципов онкологического радикализма при выполнении вмешательств с использованием минимальноинвазивных технологий. Доказана сопоставимость непосредственных и отдаленных результатов при использовании минимальноинвазивных хирургических технологий и традиционных «открытых» операций при лечении РП.

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 неoadьювантной 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.
6. 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 кардиоторакальной 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).

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

Внедрение результатов 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.

Личный вклад соискателя

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.

Структура и объём 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 556 пациентов РП, получивших лечение в клинике «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период 1995 по 2015 годы. До 2008 г исследование было нерандомизированным ретроспективным. С 2008 г исследование носило нерандомизированный проспективный характер.

Мужчин было 440(79,2%) чел., женщин – 116(20,8%) чел. Средний возраст пациентов - 62,4±1,5 года. Рак шейного отдела пищевода был у 16(2,9%) чел.; верхнегрудного – 55(9,9%) чел.; среднегрудного – 308(55,4%) чел.; нижнегрудного отдела пищевода – 177(31,8%) чел.

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

Обследование и стадирование больных раком пищевода

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

Для оценки распространенности онкологического процесса и эффекта от проведенного лечения выполнялась рентгеновская КТ органов грудной клетки и брюшной полости, видео - и ФГДС, рентгенологическое исследование пищевода, эндосонография пищевода, УЗИ мягких тканей шеи и органов брюшной полости, видео - и ФБС, МРТ органов средостения.

Общая характеристика клинических групп

Дизайн исследования, включивший 556 больных РП, представлен на рис. 1.

Консервативное лечение РП было проведено в 374 случаях. Из них только лучевую терапию получило 158 чел. В зависимости от проведенной лучевой терапии (ЛТ), больные были разделены на три группы: группа дистанционной лучевой терапии («ДЛТ»), брахитерапии («БТ») и сочетанной лучевой терапии («СЛТ»).

Комбинированная химиолучевая терапия (ХЛТ) РП была проведена 68 больным. В зависимости от проведенной ЛТ в составе комбинированного лечения больные были разделены на три группы. В первой группе проводилась ХЛТ с использованием ДЛТ

(«ДЛТ+ХТ»), во второй – с использованием брахитерапии («БТ+ХТ»), в третьей комбинированная ХЛТ была с сочетанной лучевой терапией («СЛТ+ХТ»).

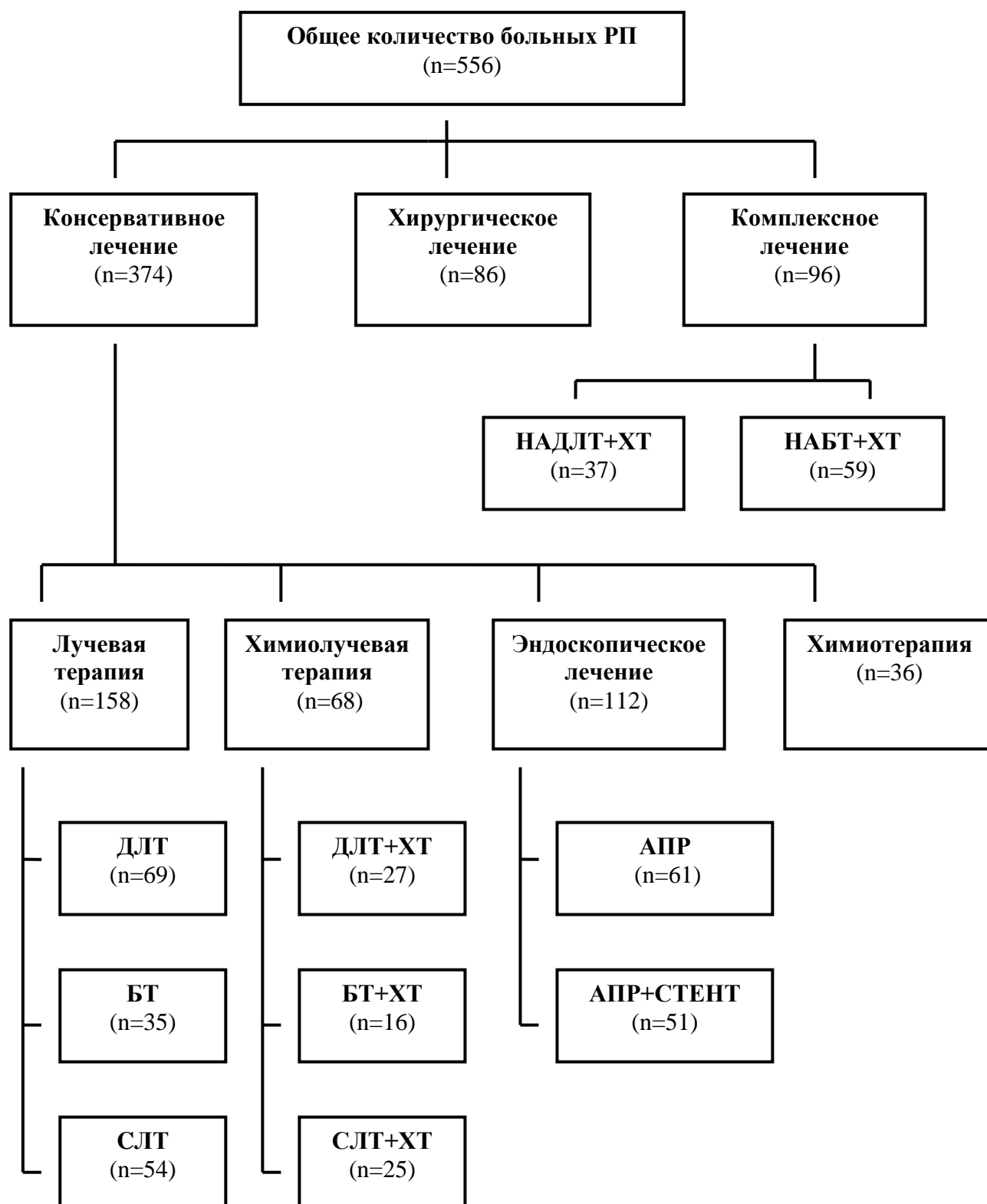


Рис. 1. Дизайн исследования

Симптоматическое эндоскопическое лечение РП получили 112 чел. В зависимости от проведенного лечения больные были распределены на 2 группы. В первой группе

аргоноплазменная реканализация (АПР) опухолевого стеноза пищевода выполнялась самостоятельно («АПР»). Во второй группе АПР проводили как подготовительный этап перед стентированием пищевода («АПР+Стент»).

Паллиативная химиотерапия при РП IV ст. проведена 36 больным. Химиотерапия в данной группе проводилась после АПР опухолевого стеноза пищевода.

Только хирургический метод лечения РП был применен у 86 чел. (группа «Хирургия»).

Комплексное лечение РП было предпринято у 96 чел. В зависимости от метода 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»).

Характеристика методов лечения

Сеансы АПР опухолевого стеноза пищевода, направленные на купирование дисфагии, проводились как в стационаре так и в амбулаторных условиях. Для реканализации просвета пищевода до диаметра 8-10 мм, требовалось выполнение 3-5 сеансов АПР с интервалом один сеанс в 4 дня.

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

Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейных ускорителях электронов: ЛУЭВ - 15 М1 (Ех 15 МэВ), SL75 5 Ех 6 МэВ («PHILIPS»), Novalis Ех 18 МэВ, а также на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-М» в режиме классического фракционирования. Планируемая суммарная очаговая доза (СОД) на опухоль и зоны регионарного метастазирования, в зависимости от комбинации с другими методами лечения, составляла 40-50Гр за 20-25 фракций при 5 фракциях в неделю, разовая очаговая доза (РОД) 2Гр.

Внутрипросветная брахитерапия выполнялась в условиях стационара на аппарате высокой мощности дозы излучения MicroSelectron HDP («Nucletron») с источником иридия-192 с активностью 10 Ки. Основным преимуществом данного аппарата являлась относительно низкая средняя энергия гамма излучения (0,412 МэВ), благодаря чему достигалась эффективная локальная защита прилегающих к пищеводу жизненно важных органов и тканей.

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. Внутриспросветное облучение в монорежиме проводилось по схеме: СОД 21Гр, РОД 7Гр (один раз в неделю).

При сочетанной лучевой терапии использовалась комбинация ДЛТ (СОД 40Гр, РОД 2Гр) и брахитерапии. Брахитерапия пищевода выполнялась в 2 режимах. Первый режим - СОД 21Гр, РОД 7Гр (один раз в неделю); второй режим - СОД 20Гр, РОД 10Гр (один раз в неделю). Брахитерапия выполнялась в трех режимах (за неделю до начала ДЛТ, конкурентно или через неделю после окончания ДЛТ).

При комбинированной ХЛТ с использованием ДЛТ, брахитерапии или СЛТ химиотерапия начиналась одновременно с лучевой терапией. Использовалась платиносодержащая схема PF (Цисплатин 75мг\м², в\в в 1-й день, 5-Фторурацил 1000мг\м² в день, в\в инфузия инфузором в 1-5 дни) лечения. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней.

В группе комплексного лечения РП первым этапом выполнялась АПР опухолевого стеноза (3-5 сеансов) (рис.2).

После восстановления просвета пищевода предоперационно проводилась ДЛТ: СОД 40Гр, РОД 2Гр (5 раз в неделю) или брахитерапия: СОД 21Гр, РОД 7Гр (один раз в неделю). Первый сеанс брахитерапии или ДЛТ сочетался с началом проведения платиносодержащей химиотерапии. Проводилось 2 цикла химиотерапии с последующей оценкой степени регресса опухоли.

Объем оперативного лечения в группе только хирургического и комплексного лечения зависел от локализации РП, его местного распространения, а также использования минимальноинвазивных технологий. Субтотальная резекция пищевода абдоминалоторакальным 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. При раке верхнегрудного отдела пищевода выполнялась трехдоступная резекция пищевода (операция МакКена).

Минимальноинвазивные эндовидеохирургические технологии в лечение РП стали использоваться в клинике с 2012г. Минимальноинвазивная эзофагэктомия (minimally invasive esophagectomy - МИЕ) считалась выполненной, если резекция пищевода была осуществлена из лапаро- и торакоскопического доступов. Если же один из этапов вмешательства был

осуществлен при помощи традиционной методики – операция называлась гибридной – НМІЕ (hybrid minimally invasive esophagectomy).

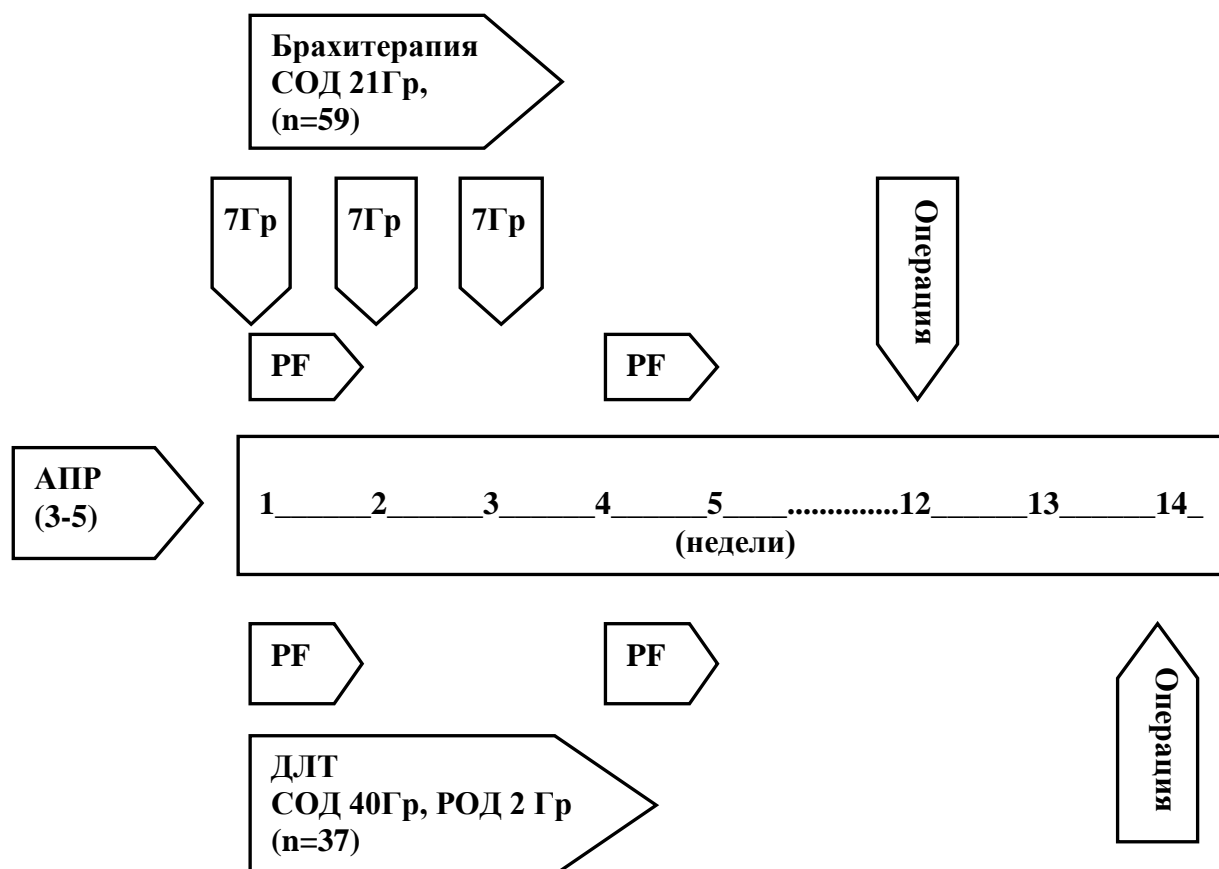


Рис.2. Дизайн комплексного лечения рака пищевода

Характеристика методов изучения результатов лечения

Анализ послеоперационных осложнений у больных РП проводился в соответствии с классификацией, основанной на оценке степени тяжести осложнений в зависимости от требуемого метода лечения (Dindo D. et al., 2004).

Оценка степени ответа опухоли пищевода на проводимое неoadъювантное химиолучевое лечение осуществлялась по Wu T.T. и соавт. (2007).

Пациенты после проведенного лечения осматривались каждые 3 мес. в течение первого года после лечения; далее каждые 6 мес. в последующие 2-4 года после лечения; после 5 лет – один раз в год. При контрольном осмотре выполнялась КТ органов грудной клетки, эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта и УЗИ органов брюшной полости.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием компьютерного статистического пакета “SPSS Statistics 19.0”, программы Microsoft Excel

2007. 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 $0,05$. В случаях, когда $0,1 > p > 0,05$, их рассматривали как тенденции к изменению соответствующих показателей.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Консервативное лечение рака пищевода

С 1995 по 2013 год только лучевую терапию по поводу РП получило 158 чел. По стадиям заболевания сравниваемые группы были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Анализ результатов лечения больных РП, кому 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.

Таблица 1.

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%)	$p > 0,05$

При использовании брахитерапии, количество осложнений, вызвавших прекращение лечение, по сравнению с СЛТ, было наименьшим (2,8% vs 14,8%; $p < 0,05$). Летальных исходов, связанных с ЛТ в сравниваемых группах, не было. Непосредственные результаты использования брахитерапии при консервативном лечении РП были сопоставимы с результатами применения ДЛТ ($p > 0,05$).

Относительно низкий уровень осложнений при проведении брахитерапии пищевода был связан с продолжительностью госпитализации, которая при внутрисветном

облучении опухоли пищевода была наименьшей и составила 35 сут., по сравнению с 58-60 сут. при проведении ДЛТ или СЛТ ($p < 0,05$).

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 СЛТ) не было ($p = 0,534$).

Протяженность опухоли была существенным фактором, влияющим на отдаленные результаты после ЛТ. При протяженности опухоли меньше 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 (ДЛТ, брахитерапия или СЛТ) не влиял на отдаленные результаты в сравниваемых группах ($p = 0,730$).

С целью улучшения отдаленных результатов лечения больных РП лучевую терапию стали комбинировать с химиотерапией. С 2009 по 2015 год комбинированную ХЛТ получило 68 чел. Количество больных РП с распространенными (III + IV) ст. заболевания в группе «ДЛТ+ХТ» и группе «СЛТ+ХТ» имело статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2.

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

В группе «ДЛТ+ХТ» таких больных было достоверно больше, чем в группе «СЛТ+ХТ» ($p < 0,05$).

Анализ непосредственных результатов лечения больных РП, кому проводилась консервативная ХЛТ, показал, что данный метод лечения также сопровождался высоким уровнем осложнений. Максимальное количество осложнений - 59,2% и летальных исходов - 7,4% было связано с проведением комбинированной ХЛТ с использованием ДЛТ («ДЛТ+ХТ»). 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 использования брахитерапии («БТ+ХТ»). Комбинированная ХЛТ с СЛТ 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 СЛТ (37,9 сут. vs 56,7 сут; $p<0,05$).

Отдаленные результаты лечения РП с применением комбинированной ХЛТ также оказались неудовлетворительными. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что медиана общей выживаемости у больных РП, получавших только консервативную ХЛТ, составила $9\pm 1,4$ мес. Медианы общей выживаемости в группе «ДЛТ+ХТ» и «БТ+ХТ» не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

Применение консервативной ХЛТ с СЛТ статистически достоверно увеличивало медиану общей выживаемости до 14 мес. ($p=0,019$). Однако данный метод сопровождался незавершенностью лечения в 20% случаев и 4% летальностью. Увеличение медианы общей выживаемости в группе «СЛТ+ХТ» связано с тем, что в данной группе было наименьшее количество больных РП с распространенными (III + IV) ст. заболевания по сравнению с группами «ДЛТ+ХТ» и «БТ+ХТ» ($p<0,05$).

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 – $8\pm 0,8$ мес. ($p=0,01$).

С 2001 по 2015 год только симптоматическое эндоскопическое лечение РП проведено 112 пациентам. По стадиям заболевания сравниваемые группы больных были сопоставимы ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение больных по стадии заболевания в группах больных раком пищевода, получивших симптоматическую эндоскопическую терапию

(TNM7-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%)	$p>0,05$

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 $5 \pm 0,4$ мес. Статистических различий в общей выживаемости, связанных с методом симптоматической эндоскопической терапии (АПР vs АПР+стент) получено не было ($p = 0,365$).

Проводимые в амбулаторных условиях сеансы АПР, направленные на поддержание просвета пищевода, были альтернативой стентированию пищевода, поскольку наличие стента в просвете пищевода часто сопровождалось дискомфортом и болевым синдромом.

С 2003 по 2013 год паллиативная химиотерапия после АПР опухолевого стеноза пищевода была проведена 36 чел. У всех больных на момент начала лечения были диагностированы отдаленные метастазы.

Проведение паллиативной химиотерапии 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 более циклов паллиативной химиотерапии. В среднем пациенты смогли получить только 2 цикла химиотерапии.

Медиана общей выживаемости у больных РП IV ст., получавших паллиативную химиотерапию составила $6,1 \pm 1,1$ мес.

Отдаленные результаты лечения паллиативной химиотерапией были сопоставлены с результатами лечения больных РП IV ст., получавших только симптоматическую эндоскопическую терапию. В данной группе медиана общей выживаемости составила только $2 \pm 0,4$ мес. ($p = 0,0001$).

Добавление к лечению паллиативной химиотерапии позволило достоверно улучшить отдаленные результаты лечения РП. 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. Эндоскопическая АПР опухолевого стеноза пищевода была эффективным и безопасным методом коррекции симптомов

дисфагии. Непосредственные и отдаленные результаты лучевого лечения с использованием ДЛТ или брахитерапии были сопоставимы. Высокий уровень осложнений, связанных с консервативным лечением был причиной незавершенности ХЛТ в 12-20% случаев.

Хирургическое лечение рака пищевода

С 1995 по 2015 год только хирургический метод лечения РП был применен у 86 чел. Больных РП с клинической I ст. было 32(37,2%) чел.; II ст. – 22(25,6%) чел; III ст. – 32(37,2%) чел. (7- TNM, 2009). В 54,7% случаев протяженность опухоли пищевода была свыше 5 см.

При только хирургическом методе лечения РП наиболее часто - 65,2% выполнялась операция Льюиса. Минимальноинвазивные технологии при хирургическом лечении РП использовались в 29% случаев. Операция МакКена была выполнена в 5,8% случаев.

Только хирургический метод лечения РП сопровождался 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. 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. Так при протяженности опухоли пищевода меньше 5см, уровень послеоперационных осложнений была 41%, летальности – 5,1% случаев. При протяженности опухоли свыше 5см количество послеоперационных осложнений возросло до 59,5% случаев, летальности - до 19,1% ($p<0,05$).

При анализе отдаленных результатов было установлено, что после только хирургического лечения РП медиана общей выживаемости была $26\pm 5,6$ 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 ст. – только $12\pm 1,7$ мес. ($p=0,007$).

Однолетняя общая выживаемость была 65,4%, 3-х летняя – 21,8%, 5-летняя выживаемость – 9,1%. Актуаральная 5-летняя выживаемость, построенная по таблицам дожития, составила $25\pm 7\%$.

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. ($p=0,002$).

Комплексное лечение рака пищевода с индукционной химиолучевой терапией

С целью улучшения результатов лечения РП, с 2008 по 2015 год был применен метод индукционной химиолучевой терапии с использованием ДЛТ («НАДЛТ+ХТ») или брахитерапии («НАБТ+ХТ»). Различия в распределении больных по клиническим стадиям заболевания в группах комплексного лечения были статистически недостоверны ($p>0,05$) (табл. 4).

Таблица 4.

Распределение больных раком пищевода по клиническим стадиям заболевания, получивших комплексное лечение (TNM 7-й пересмотр, 2009).

Стадия заболевания (7- TNM,2009)	«НАДЛТ+ХТ» (n=37)	«НАБТ+ХТ» (n=59)	p
I стадия	0	1(1,7%)	$p>0,05$
II стадия	9(24,3%)	16(27,1%)	$p>0,05$
III стадия	28(75,7%)	42(71,2%)	$p>0,05$

Уровень осложнений, связанных с проведением НАДЛТ+ХТ по сравнению с НАБТ+ХТ был статистически значимо выше (56,7% vs 38,9%, соответственно; $p<0,05$) (табл. 5).

Таблица 5.

Непосредственные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии у больных раком пищевода

Показатели	«НАДЛТ+ХТ» (n=37)	«НАБТ+ХТ» (n=59)	p
Аргоноплазменная реканализация	16(43,2%)	40(67,8%)	$p<0,05$
Осложнения	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	2(5,4%)	1(1,7%)	$p>0,05$
Всего выбывших из исследования	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» количество больных, выбывших из исследования, составило 7(18,9%) чел., в то время как в группе «НАБТ+ХТ» только 4(6,7%) чел. ($p<0,05$).

Проведенная индукционная ХЛТ позволила значительно уменьшить протяженность опухоли у больных РП, не выбывших из исследования, а также более чем в 3 раза увеличила количество больных, у кого опухоль пищевода стала меньше 5 см ($p < 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6.

Влияние неоадьювантной химиолучевой терапии на протяженность опухоли пищевода (по данным рентгеноскопии)

Показатели	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
Протяженность опухоли \leq 5см до ХЛТ	7(23,3%)	11(20%)	$p > 0,05$
Протяженность опухоли \leq 5см после ХЛТ	23(76,7%)	38(69,1%)	$p > 0,05$
Средняя протяженность опухоли до ХЛТ, см	6,5 \pm 0,3	6,6 \pm 0,2	$p > 0,05$
Средняя протяженность опухоли после ХЛТ, см	4,1 \pm 0,3	4,6 \pm 0,3	$p > 0,05$

Достоверных различий зависимости уменьшения протяженности опухоли от метода комплексного лечения (НАДЛТ+ХТ vs НАБТ+ХТ) выявлено не было. 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.; $p < 0,05$).

После индукционной ХЛТ выполнялся хирургический этап комплексного лечения РП. Непосредственные и отдаленные результаты только хирургического и комплексного лечения РП были сравнены между собой.

Количество больных с I и III ст. 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») ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7.

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) стадиями РП, чем в группах комплексного лечения.

Также в группе «Хирургия» было статистически значимо больше больных с протяженностью опухоли меньше 5 см – 39(45,3%), чем в группах комплексного лечения ($p < 0,05$). Группы комплексного лечения («НАДЛТ+ХТ» - 9(24,3%) и «НАБТ+ХТ» - 12(20,3%)) по данному показателю были сопоставимы ($p > 0,05$).

Объем оперативного лечения определялся локализацией опухоли, вовлечением соседних органов, а также традициями клиники, существовавшими во время проведения исследования (табл. 8).

Таблица 8.

Объем оперативных вмешательств у больных раком пищевода

Операция	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)
Операция Льюиса	56(65,2%)	8(26,6%)	29(52,8%)
Минимальноинвазивная эзофагэктомия (МИЕ)	13(15,1%)	13(43,6%)	14(25,5%)
Гибридная минимальноинвазивная эзофагэктомия (НМИЕ)	12(13,9%)	5(16,6%)	8(14,5%)
Операция МакКена,	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	-	2(6,6%)	-

Непосредственные результаты хирургического этапа лечения больных РП представлены в табл. 9.

Таблица 9.

Непосредственные результаты хирургического этапа лечения рака пищевода

Показатели	«Хирургия» (n=86)	«НАДЛТ+ХТ» (n=30)	«НАБТ+ХТ» (n=55)	p
Послеоперационные осложнения	44(51,1%)	16(53,3%)	19(34,5%)*	*p<0,05
Несостоятельность анастомоза, из них:	6(6,9%)	6(20%)*	1(1,8%)	*p<0,05
на шее	0 из 18 (0%)	6 из 20 (30%)*	1 из 16(6,2%)	*p<0,05
внутриплеврально	6 из 68 (8,8%)	0 из 10 (0%)	0 из 39 (0%)	p>0,05
Повторные операции	13(15,1%)	7(23,3%)	3(5,4%)*	*p<0,05
Летальные исходы	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

Примечание: количество внутриплевральных и шейных анастомозов в каждой группе было сопоставимо ($p>0,05$)

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% ($p<0,05$).

Ведущим послеоперационным осложнением в группе «НАДЛТ+ХТ» была несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (в 37% случаев всех осложнений). Высокий уровень несостоятельности анастомоза (20%), вероятно, обусловлен предшествующей ДЛТ, которая негативно влияла на заживление анастомоза.

Наибольшее количество «тяжелых» осложнений (по Dindo D.и соавт., 2004), 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; $p<0,05$).

Максимальное количество летальных исходов было в группе «НАДЛТ+ХТ», а минимальное также в группе «НАБТ+ХТ» (16,6% vs 3,6%, соответственно; $p<0,05$). Уровень послеоперационной летальности в группе «Хирургия» был высоким и составил 12,8% от всех случаев.

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 ($p<0,05$). (рис. 3, 4).

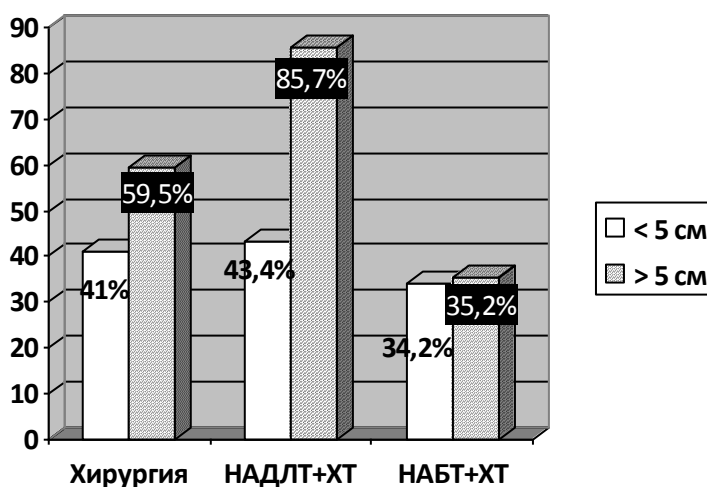


Рис. 3. Уровень послеоперационных осложнений в зависимости от протяженности рака пищевода

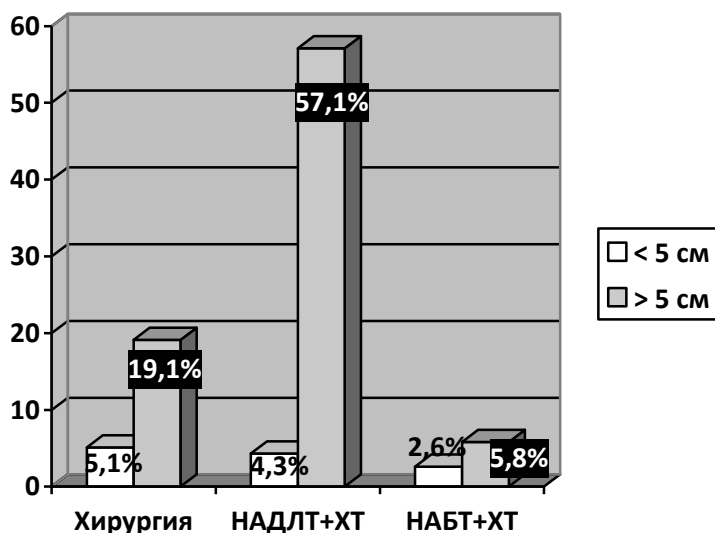


Рис. 4. Уровень послеоперационной летальности в зависимости от протяженности рака пищевода

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 индукционного лечения, выявлено не было

Длительность послеоперационного периода в сравниваемых группах составила 24 сут. и не имела значимых различий ($p > 0,05$).

После патоморфологического исследования операционного материала больные были распределены по стадиям заболевания (табл. 10).

Таблица 10.

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%)	$p > 0,05$

В результате проведенной неоадьювантной ХЛТ с использованием ДЛТ (группа «НАДЛТ+ХТ») в 26,6% случаев отмечен полный лечебный патоморфоз опухоли пищевода

(pT0N0M0), а в группе «НАБТ+ХТ» полный лечебный патоморфоз опухоли (pT0N0M0) подтвержден в 20,1% случаев (разница статистически недостоверна, $p>0,05$).

Таким образом, после проведенной индукционной ХЛТ, в 20-26% случаев произошла миграция стадии заболевания в сторону ее уменьшения («down staging») до 0 ст. (pT0N0M0) в группах комплексного лечения РП. Распределение по остальным стадиям заболевания в анализируемых группах также было сопоставимо.

Лечебный патоморфоз опухоли различной степени выраженности, оцененный по Wu Т.Т. и соавт., 2007, был выявлен у 19(63,2%) чел. в группе «НАДЛТ+ХТ» и у 24(43,8%) чел. в группе «НАБТ+ХТ». Полученные различия в уровне лечебного патоморфоза опухоли были статистически значимы ($p<0,05$).

Отдаленные результаты комплексного и только хирургического метода лечения рака пищевода

В ходе проведенного исследования были изучены отдаленные результаты лечения в сравниваемых группах (табл. 11, рис. 5).

Таблица 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	36(65,4%)	13(56,5%)*	41(77,3%)	*p<0,05
5-летняя выживаемость	5(9,1%)	Не достигнута	7(13,2%)	p>0,05
Актuariальная 5-летняя выживаемость	23±8%	Не достигнута	39±8%*	*p<0,05

Примечание: 95CI - 95% доверительный интервал

Анализ полученных данных показал, что в группе больных, получавших индукционную ХЛТ с брахитерапией («НАБТ+ХТ»), медиана общей выживаемости была статистически достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения («Хирургия») РП (38 мес. vs 26 мес., соответственно; $p=0,043$).

Статистически значимых различий в медиане общей выживаемости у больных группы «Хирургия» и группы «НАДЛТ+ХТ» не было (26 мес. vs 24 мес., соответственно; $p=0,137$). Также не было различий в медиане общей выживаемости у больных групп комплексного лечения («НАДЛТ+ХТ» - 24 мес. vs «НАБТ+ХТ» - 38 мес., соответственно; $p=0,506$)

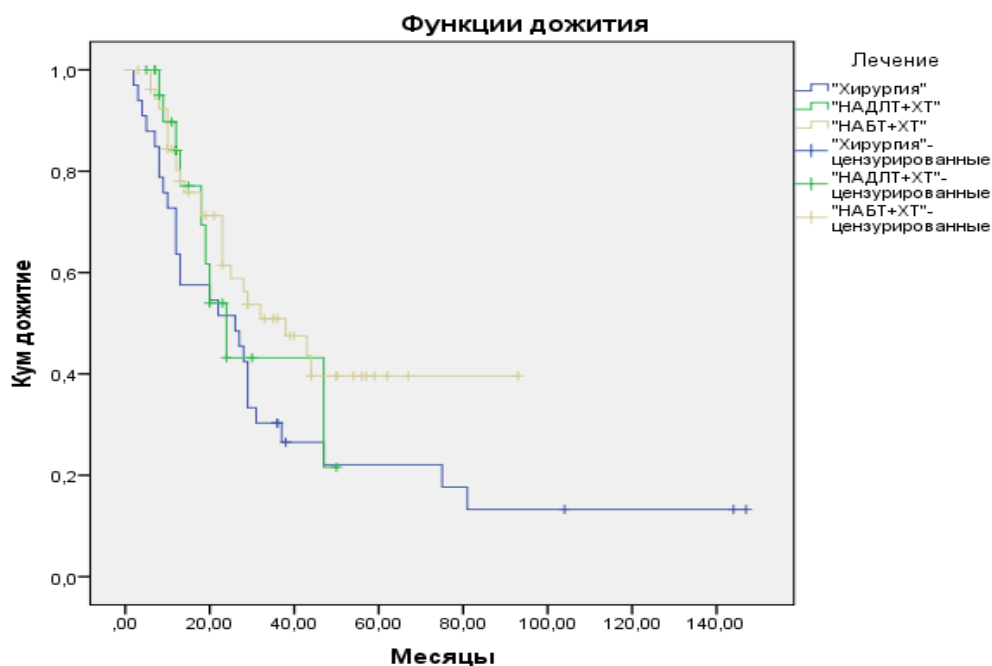


Рис. 5. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после различных методов комплексного или только хирургического лечения

При анализе результатов выживаемости 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, $p=0,139$).

Однако у больных с клинической III ст. заболевания РП, избранный метод лечения имел существенное значение, а полученные результаты имели значимые различия. Только хирургический метод лечения («Хирургия») в данной группе сопровождался низким показателем медианы общей выживаемости, который составил всего 13 мес. Использование индукционной ХЛТ с ДЛТ («НАДЛТ+ХТ») позволило увеличить медиану общей выживаемости у больных с III ст. до 24 мес., а при использовании ХЛТ с брахитерапией – до 28 мес. ($p=0,003$) (рис. 6).

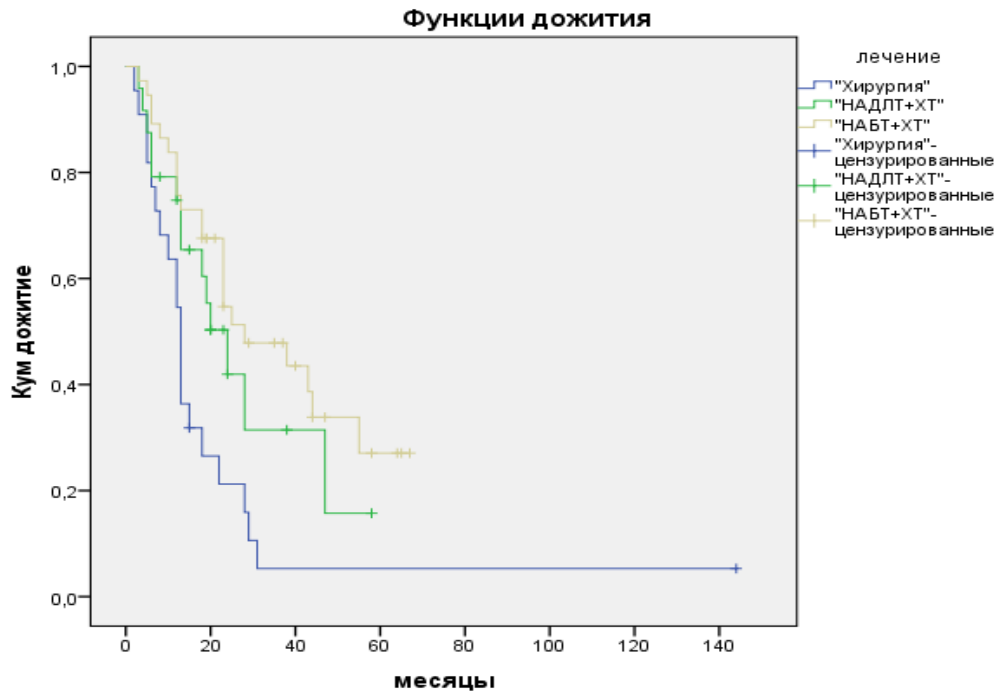


Рис. 6. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клинической III ст. после различных методов комплексного или только хирургического лечения

При оценке влияния метода облучения (ДЛТ или брахитерапия) в составе комплексного лечения больных с клинической III ст. заболевания РП, достоверных различий получено не было ($p=0,311$). Данный факт подтвердил отсутствие преимуществ различных видов облучения, влияющих на отдаленные результаты лечения.

Таким образом, на ранних стадиях заболевания РП, применение, как ДЛТ, так и брахитерапии в неoadьювантном режимах не имело преимуществ перед только хирургическим методом лечения.

У больных с клинической III ст. заболевания РП, использование комплексного лечения существенно увеличивало медиану общей выживаемости, а ДЛТ не имела преимуществ перед брахитерапией.

Медиана безрецидивной выживаемости у больных РП после только хирургического метода лечения («Хирургия») составила 19 мес., «НАДЛТ+ХТ» - 20 мес., «НАБТ+ХТ» - 34 мес. Статистически значимых различий в медианах возникновения рецидива заболевания, связанных с проведенным лечением, выявлено не было ($p=0,389$).

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. 12).

Таблица 12.

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%)	-

Несмотря на статистически значимые различия в сторону большей распространенности заболевания в группах комплексного подхода при оценке до начала 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 (рис. 7).

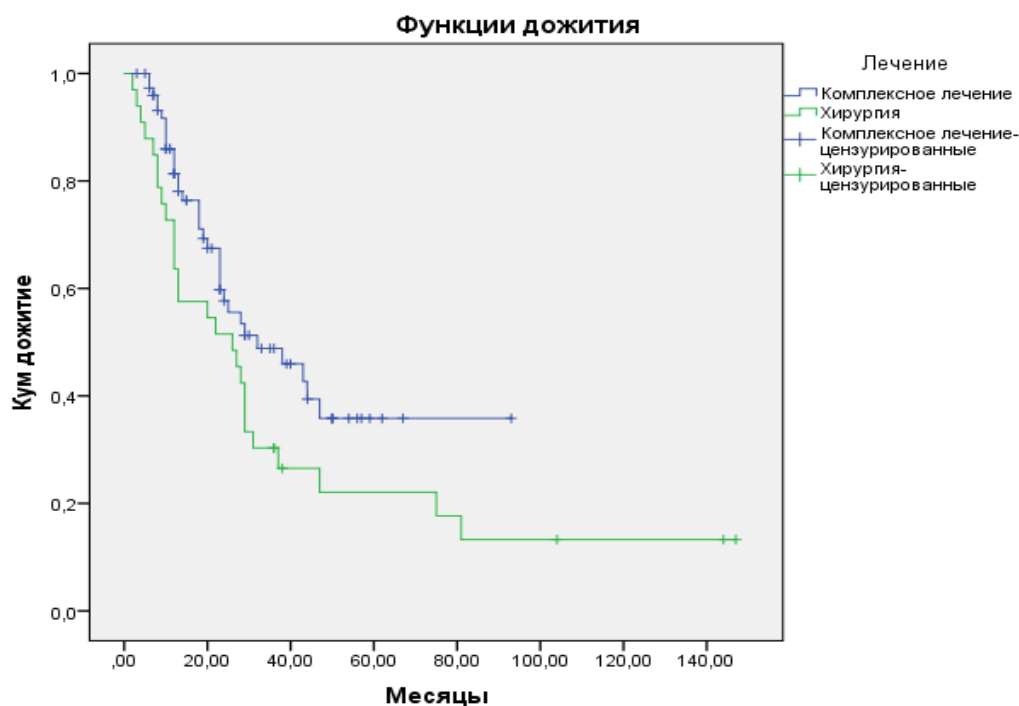


Рис. 7. Сравнение функций дожития больных РП после различных методов комплексного и только хирургического лечения

Медиана общей выживаемости при использовании комплексного метода лечения («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») «Комплексное лечение» - 32 мес. vs «Хирургия» - 26 мес.; соответственно; p=0,056.

На клинической ранней II ст. заболевания РП комплексное лечение с использованием ДЛТ и брахитерапии в неoadъювантном химиолучевом режиме («НАДЛТ+ХТ» и «НАБТ+ХТ») не имело преимуществ перед только хирургическим методом лечения. Так медиана общей выживаемости в группе «Хирургия» была 32 мес. vs «Комплексное лечение» - не достигнута ($p=0,515$).

Комплексное лечение РП у больных с клинической III ст. заболевания позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения. Использование ДЛТ или брахитерапии в индукционном химиолучевом режиме у больных с клинической III ст. 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. 8).

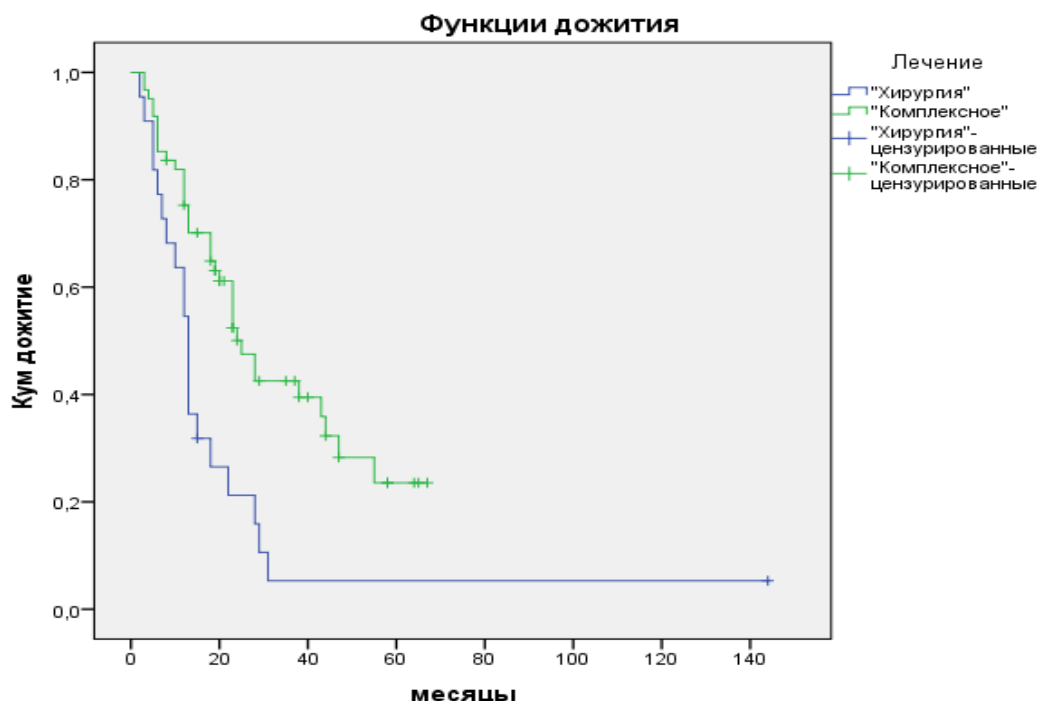


Рис. 8. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода с клинической III ст. заболевания после различных методов лечения

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 мес. (рис. 9). Различия были статистически достоверны ($p=0,039$).

Актуаральная 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 ($p < 0,05$).

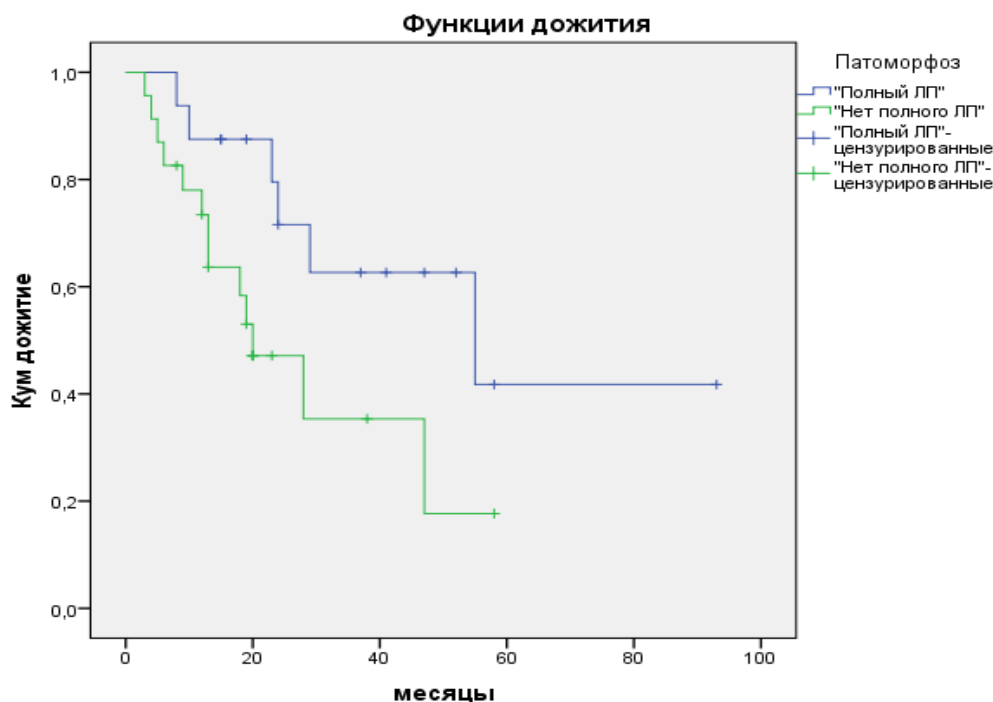


Рис. 9. Сравнение функций дожития у больных раком пищевода после комплексного лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза опухоли

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 менее 5 см медиана общей выживаемости была 47 мес. ($p = 0,016$).

В группе «НАБТ+ХТ» 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 ($p = 0,697$).

В группе «НАДЛТ+ХТ» статистически достоверно оценить зависимость увеличения медианы общей выживаемости от протяженности опухоли было сложно из-за небольшого количества больных в сравниваемых группах.

Результаты использования минимальноинвазивных хирургических технологий в лечение рака пищевода

С 2012 по 2015 год минимальноинвазивные технологии (МИТ) в хирургическом лечении РП были использованы у 66 чел. Период внедрения МИТ был начат с освоения

гибридных операций. За это время было произведено 21 НМІЕ вмешательство. В 81,8% случаев, выполнялась лапароскопическая мобилизация желудка с последующей правосторонней торакотомией, в 18,2% случаях была выполнена правосторонняя торакопическая мобилизация пищевода с последующей лапаротомией. Случаев конверсии доступа во время эндоскопического этапа операции не было.

В 45 случаях было предпринято выполнение МІЕ, 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 МІЕ была выполнена в 40 случаях, а НМІЕ произведена у 25 больных.

Минимальноинвазивные эзофагэктомии (МІЕ и НМІЕ) использовались как самостоятельный хирургический метод лечения, так и в составе комплексного лечения РП. При комплексном лечении первым этапом проводилась неoadьювантная ХЛТ с ДЛТ или внутрипросветной брахитерапией с последующим оперативным лечением.

При только хирургическом лечении МИТ были применены у 25 чел. Из них МІЕ была выполнена в 52% случаев, НМІЕ – 48% случаев.

Непосредственные результаты использования МІЕ при только хирургическом лечении РП были сравнены с результатами традиционных «открытых» операций (из группы «Хирургия»).

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. Снижение 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 (МІЕ+НМІЕ – $16,3 \pm 1,8$ 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 чел. После индукционной ХЛТ всем 18 чел. было выполнено оперативное лечение. Длительность восстановительного периода после второго цикла химиотерапии в среднем составляла $65,4 \pm 5,4$ сут.

Гибридная МИЕ была выполнена у 27,8%, МИЕ – у 72,2% больных. Непосредственные результаты применения МИТ в комплексном лечении РП с использованием ДЛТ были сопоставлены с результатами традиционных «открытых» операций (из группы «НАДЛТ+ХТ»), после аналогичного неoadьювантного лечения.

Уровень послеоперационных осложнений в группе больных с использованием МИТ и традиционной «открытой» хирургии (50% vs 58%; соответственно) и летальности (16,6% vs 25%; соответственно) в сравниваемых группах был высок, но разница была недостоверна ($p > 0,05$). 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. Гибридная МИЕ была выполнена у 34,8% пациентов, МИЕ – в 60,8% случаев. В одном случае (4,4%) конверсия доступа при попытке выполнения МИЕ закончилась «открытыми» доступами и этот случай в дальнейшем не анализировался.

При сравнении непосредственных результатов использования минимальноинвазивных эзофагэктомий с традиционными «открытыми» операциями после индукционного лечения РП с использованием брахитерапии (из группы «НАБТ+ХТ») достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было.

Уровень послеоперационных осложнений в группе больных с использованием МИТ и традиционной «открытой» хирургии (36,3% vs 36,3%; соответственно) и летальности (4,5% vs 3%; соответственно) в сравниваемых группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Длительность

послеоперационного периода в этих группах 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 чел., в группе НМИЕ - 25 чел. 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 МИЕ 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; $p<0,05$).

Обобщенные непосредственные результаты применения минимальноинвазивных эзофагэктомий представлены в табл. 13.

В большинстве случаев не было различий в непосредственных результатах лечения после МИЕ и НМИЕ, связанных как с самостоятельным выполнением минимальноинвазивных операций, так и в составе комплексного лечения.

Таблица 13.

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	15(37,5%)	13(52%)	p>0,05
«Тяжелые» осложнения (IIIb+IVa+V ст.)*	8(20%)	6(24%)	p>0,05
Несостоятельность анастомоза	2(5%)	6(24%)	p<0,05
Повторные операции	6(15%)	2(8%)	p>0,05
Летальные исходы	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).

Выполнение МІЕ статистически значимо сокращало продолжительность операции, по сравнению с гибридными МИТ. Однако объем лимфодиссекции не отличался в сравниваемых группах. Количество послеоперационных осложнений и, особенно, «тяжелых» осложнений в сравниваемых группах также было сопоставимо.

Уровень несостоятельств анастомоза после НМІЕ был значительно выше, чем после МІЕ (24% vs 5%, соответственно; p<0,05). Однако в 3 из 5 случаев несостоятельств анастомоза, возникших в группе НМІЕ, поскольку анастомоз был сформирован на шее, консервативное лечение было успешным, и данное осложнение не повлияло на частоту повторных операций и уровень послеоперационной летальности. Эти показатели, в сравниваемых группах, не имели статистически достоверных различий. Выполнение МІЕ позволило также сократить длительность послеоперационного периода.

При сравнении результатов распределения по патоморфологическим стадиям заболевания между группами больных, в которых была выполнена МІЕ или НМІЕ, значимых различий выявлено не было, и группы были сопоставимы при оценке отдаленных результатов.

При оценке отдаленных результатов лечения с использованием МИТ было установлено, что медиана общей выживаемости в группе МІЕ составила 24 мес., среднее время дожития – 22,4±1,8 мес. В группе НМІЕ медиана общей выживаемости не достигнута, среднее время дожития составило 26,6±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, использование МИТ в хирургическом и комплексном лечении РП позволило выполнить радикальные онкологические операции. Минимальноинвазивная эзофагэктомия способствовала более ранней активизации больных, а непосредственные и отдаленные результаты лечения были сопоставимы с традиционными «открытыми» операциями при РП.

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 прекращением 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 значимо 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 неoadъювантного 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 5см уровень послеоперационных осложнений и летальности был 41% и 5,1%, соответственно. При протяженности свыше 5см 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 больных 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 внутрисветного 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 неоадьювантном 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 внутриспросветную 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 $75\text{мг}\ \text{м}^2$ внутривенно в 1-й день, 5-фторурацил $1000\text{мг}\ \text{м}^2$ \ в день длительная внутривенная инфузия в 1- 5 дни, 2 цикла с интервалом в 28 дней). Через 35-40 дней после проведенной неoadьювантной ХЛТ определяется степень регресса опухоли и проводится оперативное лечение.

4. При отсутствии возможности проведения неoadьювантной ХЛТ с использованием внутриспросветной 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 1,8-2Гр, СОД 40Гр. Используется двухпольный или трехпольный вариант облучения. Начало ДЛТ целесообразно сочетать с началом платиносодержащей 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 внутривнутриплевральное 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 внутривентрально. Анастомоз целесообразно формировать при помощи изогнутого циркулярного сшивающего аппарата, диаметром 25 мм.

Подводя итог исследования, представляется обоснованным предложить практический алгоритм выбора метода лечения больных РП с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий (Рис.10).

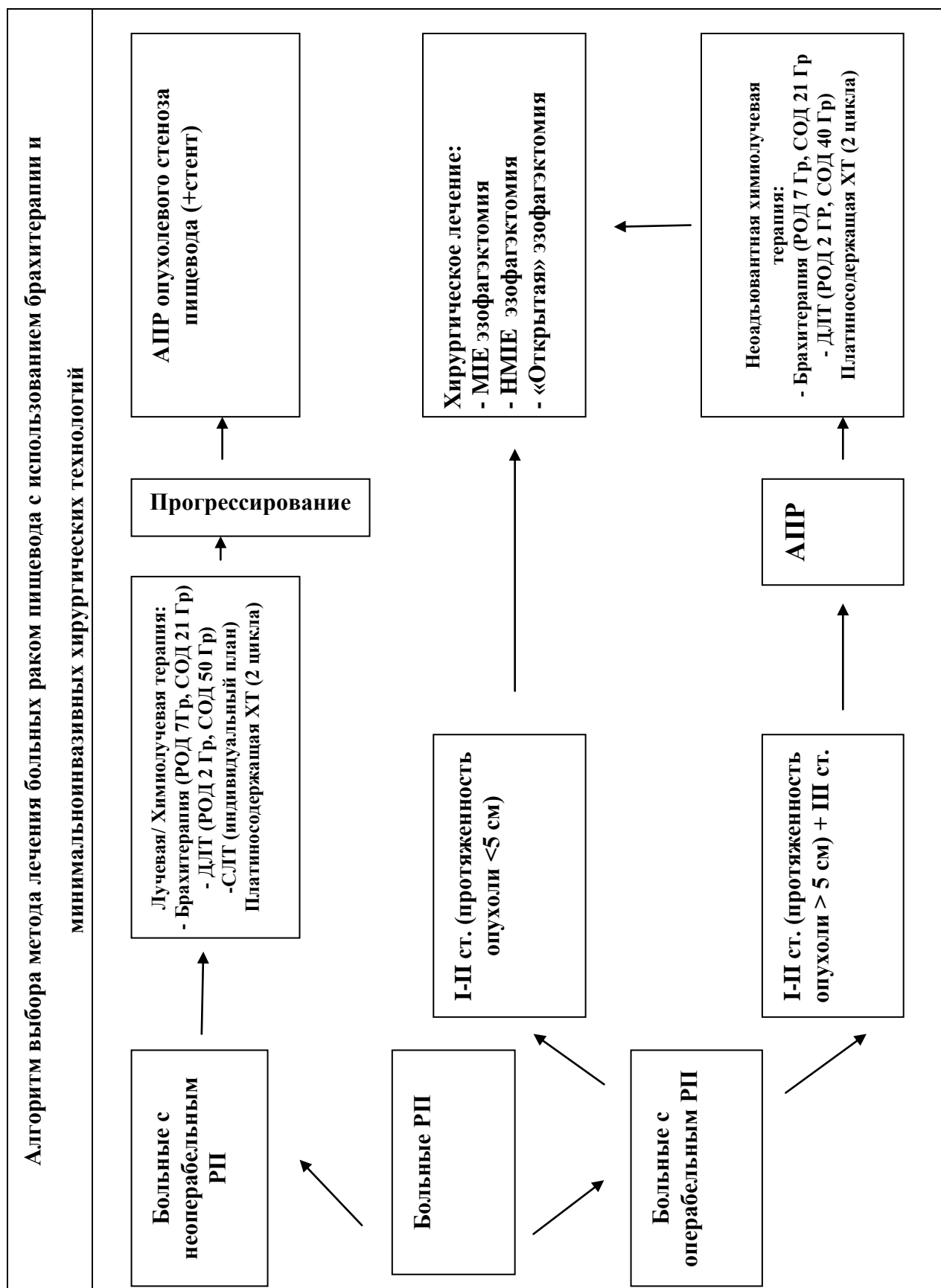


Рис. 10. Алгоритм выбора метода лечения больных раком пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Левченко Е.В., Канаев С.В., Щербаков А.М., Дворецкий С.Ю., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Карелов А.Е., Комаров И.В., Аванесян А.А. Первый опыт использования внутрипросветной брахитерапии в хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы клинической онкологии». Сборник научных трудов, посвященный 65-летию С-ПБ ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». - СПб., 2011. - С.161.
2. **Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Мацко Д.Е., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Семенова А.И., Карелов А.Е., Горохов Л.В., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А.**
Опыт использования индукционной химиолучевой терапии со среднетозной брахитерапией при хирургическом лечении рака пищевода // Вопросы онкологии. – 2012. - Том 58. - №2. - С.260-264.
3. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Мацко Д.Е., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г, Семенова А.И., Карелов А.Е., Горохов Л.В., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А. Опыт использования неoadьювантной химиолучевой терапии с внутрипросветной брахитерапией при хирургическом лечении рака пищевода // Матер. II междунар. конгресса «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии». – СПб., 2012. – С.207-208.
4. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Мацко Д.Е., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Семенова А.И., Карелов А.Е., Горохов Л.В., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А. Индукционная химиолучевая терапия со среднетозной брахитерапией при хирургическом лечении рака пищевода // Матер. I Всерос. научн.-практ. семинара «Современное состояние проблемы рака пищевода. Нерешенные вопросы и перспективы. - Онкохирургия. - 2012. - Приложение. - Том 4. - №2. – С.14-15.
5. **Левченко Е.В., Барчук А.С., Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюреева Е.И., Дворецкий С.Ю., Комаров И.В., Раджабова З.А-Г. Патент на изобретение № 2459643 от 27.08.2012 г.: «Способ комплексного лечения местнораспространенного рака грудного отдела пищевода»**
6. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Мацко Д.Е., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Семенова А.И., Карелов А.Е., Горохов Л.В., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А. Опыт использования неoadьювантной химиолучевой терапии с внутрипросветной брахитерапией в комплексном лечении рака грудного

- отдела пищевода // Матер. VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Астана, 2012. - С.147.
7. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Мацко Д.Е., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Семенова А.И., Карелов А.Е., Горохов Л.В., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А. Химиолучевая терапия с применением брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода. // Матер. Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации доброкачественных и злокачественных новообразований пищевода и желудка». - СПб., 2012. – С.47-49.
 8. Левченко Е.В., Карачун А.М., Дворецкий С.Ю., Пелипась Ю.В., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г, Комаров И.В., Хохлова Е.А. Первый опыт видеоассистированных операций в комплексном лечении рака пищевода // Матер. Республ. научн. конф. «Проблемы и перспективы эндоскопической хирургии». - Ташкент, 2012. – С.134-135.
 9. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Канаев С.В., Щербаков А.М., Барчук А.С., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Комаров И.В., Аванесян А.А. Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода // Матер. XVI Рос. онколог. конгресса. - The JOURNAL MALIGNANT TUMORS. - Русскоязычное издание журнала «Злокачественные опухоли». - Москва, 2012. – С.53-57.
 10. Левченко Е.В., Канаев С.В., Щербаков А.М., Дворецкий С.Ю., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Семенова А.И., Карелов А.Е., Комаров И.В., Аванесян А.А., Хохлова Е.А. Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака грудного отдела пищевода. Протокол 488 заседания научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области от 1 марта 2012 // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. - №6. - С.849-850.
 11. Левченко Е. В., Вагнер Р.И., Барчук А.С., Раджабова З.А-Г., Дворецкий С.Ю., Горохов Л. В., Левченко Н.Е. Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов».
 12. Левченко Е.В., Карачун А.М., Дворецкий С.Ю., Пелипась Ю.В., Комаров И.В. Опыт видеоассистированных операций при лечении рака пищевода // Матер. III междунар. конгресса. «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». – СПб., 2013. - С.170.
 13. Левченко Е.В., Щербаков А.М., Дворецкий С.Ю., Тюреева Е.И., Карелов А.Е., Раджабова З.А-Г., Комаров И.В., Семенова А.И. Успешное применение комплексного химиолучевого и оперативного лечения рака пищевода. Демонстрация на 493 заседании общества онкологов совместно с 2402 заседанием Хирургического общества Пирогова,

посвященном 85-летию Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова, 28.11.2012 // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. – 59. - №2. – С. 137-138.

14. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Щербаков А.М., Канаев С.В., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Комаров И.В., Аванесян А.А., Семенова А.И. Опыт комплексного лечения рака грудного отдела пищевода с применением внутриспросветной брахитерапии // Матер. VIII Всерос. съезда онкологов. -Вопросы онкологии приложение к № 3. - 2013. - Том 59. – С. 933-934.
15. Левченко Е.В., Гуляев А.В., Дворецкий С.Ю., Цикоридзе М.Ю., Комаров И.В. Опыт хирургического лечения рака пищевода в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова // Матер. VIII Всерос. съезда онкологов. - Вопросы онкологии приложение к № 3. - 2013. - Том 59. – С. 955-956.
16. Левченко Е.В., Карачун А.М., Дворецкий С.Ю., Пелипась Ю.В., Комаров И.В. Первый опыт эндовидеохирургических операций в лечении рака пищевода // Матер. VIII Всерос. съезда онкологов. - Вопросы онкологии приложение к № 3. - 2013. - Том 59. – С. 956-957.
17. Левченко Е.В., Карачун А.М., Дворецкий С.Ю., Пелипась Ю.В., Комаров И.В. Хирургическое лечение рака пищевода с применением эндовидеохирургических технологий // Материалы XVII Российского онкологического конгресса. - The JOURNAL MALIGNANT TUMORS. - Русскоязычное издание журнала «Злокачественные опухоли». - №2. -Москва, 2013. – С.127.
18. Левченко Е.В., Карачун А.М., Дворецкий С.Ю., Комаров И.В., Пелипась Ю.В., Карелов А.Е. Видеоассистированное оперативное лечение гигантской гемангиомы пищевода. Демонстрация на 2410 заседании Хирургического общества Пирогова 10.04.2013г. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2013. – Т.172. - №5. - С.135.
19. Карачун А.М., Левченко Е.В., Пелипась Ю.В., Дворецкий С.Ю., Раджабова З.А-Г., Петрова Е.А. **Первый опыт миниинвазивных вмешательств в хирургии рака пищевода // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. - №5. - С.642 – 644.**
20. Ивашикин Ю.М., Комаров И.В., Дворецкий С.Ю., Мищенко А.В., Левченко Е.В. Возможности визуализации пищевода при магнитно-резонансной томографии // Сборн. науч. работ. / Под ред. А.Ю. Васильева. «Невский радиологический форум». - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2014. – С.143-144.
21. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Комаров И.В., Карачун А.М., Пелипась Ю.В. Применение минимальноинвазивных технологий в хирургическом лечении рака пищевода // Матер. IV междунар. конгресса. «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии». - СПб., 2014. - С.113-114.

22. Ивашикин Ю.М., Комаров И.В., Дворецкий С.Ю., Мищенко А.В., Левченко Е.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации анатомических структур пищевода // Матер. VIII Всерос. нац. конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014». – Москва, 2014. -REJR. – Т. 3. - №2. - Приложение. - С.43-44.
23. Карачун А.М., Левченко Е.В., Пелипась Ю.В., Дворецкий С.Ю., Раджабова З.А-Г., Петрова Е.А. Первый опыт миниинвазивных вмешательств в хирургии рака пищевода. Демонстрация на 498 заседании научного общества онкологов Санкт-Петербурга и области совместно с Хирургическим обществом Пирогова от 11.12.2013 г (заседание №2421) // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60. - №2. – С.111.
24. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Комаров И.В., Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Хандогин Н.В. Применение эндовидеохирургических технологий в хирургическом лечении рака пищевода // Матер. Междунар. науч.-практ. конференции «Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного стационара». - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2014 г. - С. 15-16.
25. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Карачун А.М., Комаров И.В., Пелипась Ю.В., Аванесян А.А., Хандогин Н.В., Тюреева Е.И. Опыт использования эндовидеотехнологий в хирургическом лечении рака пищевода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2014. – Т.173. - №6. – С.54-59.
26. Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Канаев С.В., Тюреева Е.И., Раджабова З.А-Г., Комаров И.В., Аванесян А.А., Семенова А.И., Хандогин Н.В., Ивашикин Ю.М., Левченко Е.В. Непосредственные и отдаленные результаты использования брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода // Вопросы онкологии. - 2014. - Т.60. - № 4. - С.494-497.
27. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Гладышев Д.В., Дворецкий С.Ю., Сапронов П.А., Петров А.С., Самсонов Д.В., Петрова Е.А., Вошинин Е.В. Радикальные лапароскопические вмешательства в хирургии рака пищевода, ободочной и прямой кишки: текущее состояние проблемы и перспективы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. Акад. Б.В. Петровского. – 2014. - №3. – С.10-18.
28. Василевский Д.И., Камалов Е.Н., Дворецкий С.Ю., Скурихин С.С., Силантьев Д.С., Медников С.Н., Луфт А.В., Багненко С.Ф. Частота выявления цилиндроклеточной метаплазии и аденокарциномы пищевода у жителей Ленинградской области (по данным эзофагогастродуоденоскопии) // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. XXI. - №4. – С.44-47.

29. Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Карачун А.М., Щербаков А.М., Комаров И.В., Пелипась Ю.В., Аванесян А.А. Первый опыт использования минимальноинвазивных технологий в комплексном лечении рака пищевода // Хирургия им. Н.И. Пирогова. - 2015. - №2. – С.30-36.
30. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Гладышев Д.В., Дворецкий С.Ю., Сапронов П.А., Петров А.С., Петрова Е.А., Вошинин Е.В. Малоинвазивная онкохирургия солидных опухолей желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) // Приволжский онкологический вестник. – 2015. - №1.- С. 45-59.
31. Левченко Е.В., Хандогин Н.В., Карачун А.М., Щербаков А.М., Дворецкий С.Ю., Раджабова З.А-Г., Комаров И.В., Ивашикин Ю.М., Армашева М.В., Барчук А.С., Горохов Л.В. Минимально инвазивная эзофагэктомия // Вопросы онкологии.- 2015. – Т. 61. - №3. – С.376-380.
32. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Хандогин Н.В., Комаров И.В., Тюряева Е.И., Семенова А.И., Ивашикин Ю.М. Использование эндовидеохирургических технологий в комплексном лечении рака пищевода // Матер. 1-го Рос. онколог. науч.-образов. форума с междунар. участием «Белые Ночи – 2015». - М., 2015. – С.310-311.
33. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Тюряева Е.И., Комаров И.В., Семенова А.И., Хандогин Н.В. Эффективность комплексного подхода при лечении рака пищевода // Матер. 1-го Рос. онколог. науч.-образов. форума с междунар. участием «Белые Ночи – 2015». - М., 2015. – С.308.
34. Ивашикин Ю.М., Комаров И.В., Дворецкий С.Ю., Мищенко А.В., Левченко Е.В. Патент на изобретение № 2566185 от 24.09.2015г. «Способ диагностики распространения неопластического процесса пищевода».
35. Василевский Д.И., Скурихин С.С., Дворецкий С.Ю., Медников С.Н.,Филин А.В., Луфт А.В., Силантьев Д.С., Кулагин В.И., Багненко С.Ф. Цилиндроклеточная метаплазия пищевода - аденокарцинома Барретта. Миф или реальность для России? // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2015. - Сер.11. - Вып.3. - С.45-54.
36. Дворецкий С. Ю., Левченко Е. В., Карачун А. М., Хандогин Н. В. Минимальноинвазивная эзофагэктомия в хирургическом лечении рака пищевода (обзор литературы) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. - №5. - С. 108-115.
37. Канаев С.В., Тюряева Е.И., Левченко Е.В., Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Аванесян А.А. Значение внутрисветной брахитерапии в лечении рака пищевода // Вопросы онкологии – 2015.- Т.61. - №1. – С.34-39.

- 38. Левченко Е.В., Канаев С.В., Тюреева Е.И., Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Комаров И.В., Хандогин Н.В., Иванцов А.О., Шабатуров Л.Ю. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода // Вопросы онкологии. – 2016. - Т. 62. - №2.– С.302 – 309.**