

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
имени Н.Н. ПЕТРОВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РАДЖАБОВА

Замира Ахмед-Гаджиевна

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ
И РАКА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН

Левченко Евгений Владимирович

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Рак гортани	20
1.1.1 Эпидемиология заболевания.....	20
1.1.2 Определение значения «распространенный рак гортани	22
1.1.3 Клинические проявления рака гортани	24
1.1.4 Лечение местно-распространенного рака гортани	25
1.1.5 Консервативная хирургия местно-распространенного рака гортани.....	27
1.1.6 Нехирургическое лечение местно-распространенного рака гортани.....	28
1.1.7 Хирургическое лечение местно-распространенных злокачественных опухолей гортани.....	32
1.1.8 Операция спасения.....	34
1.1.9 Регионарное метастазирование	35
1.2 Рак шейного отдела пищевода.....	37
1.2.1 Гистопатология и генетические факторы.....	38
1.2.2 Этиология и факторы риска	39
1.2.3 Диагностика и стадирование рака шейного отдела пищевода.....	40
1.2.4 Лечение рака шейного отдела пищевода.....	41
1.2.5 Системная терапия рака шейного отдела пищевода	43
1.2.6 Роль таргетной терапии в лечении рака шейного отдела пищевода	45
1.2.7 Режимы лучевой терапии	46
1.2.8 Локальный контроль заболевания и выживаемость.....	48

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	51
2.1 Клинико-рентгенологические методы исследования.	
Характеристика методов лучевой диагностики.....	53
2.2 Характеристика групп регионарного метастазирования	59
2.3 Эндоскопические методы исследования	62
2.4 Патоморфологические методы исследования.....	64
2.5 Основные виды полученного лечения пациентов	64
2.6 Метод аргоноплазменной реканализации просвета пищевода	65
2.7 Методика КТ-планирования лучевой терапии.....	66
2.8 Характеристика методов лучевой терапии.....	68
2.9 Методика планирования химиолучевой терапии	70
2.10 Методика сопутствующей, сопроводительной терапии	71
2.11 Методика хирургического вмешательства	72
2.11.1 Методика транстрахеальной резекции пищевода и одномоментной реконструкцией дефекта пищепроводного пути	73
2.11.2 Операция резекция пищевода с одномоментной реконструкцией узким желудочным стеблем, вшиванием в левый грушевидный синус	81
2.11.3 Методика выполнения Ларингофарингоэзофагэктомии	81
2.11.4 Методика операции с реконструкцией дефекта реваскуляризированным сегментом тонкой кишки	84
2.11.5 Методика миниинвазивной техники вмешательства	86
2.11.6 Реконструкция дефекта глотки кожно-мышечным трансплантатом на сосудистой ножке	88
2.11.7 Методика радикальной шейной лимфаденэктомии	94
2.11.8 Лапароскопическое формирование трубчатой гастростомы с последующей отсроченной реконструкцией пищепроводного пути	97

2.11.9 Эндоскопическая установка гастростомы.....	99
2.12 Методы статистической обработки данных.....	101
2.13 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани.....	102
2.13.1 Распределение по группам в зависимости от первичного вида оказания помощи.....	102
2.13.2 Общая характеристика пациентов с местно- распространенной злокачественной опухолью гортани.....	103
2.14 Клинико-морфологическая характеристика групп пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.....	116
2.14.1 Распределение по группам с раком шейного отдела пищевода	117
2.14.2 Клинико-морфологическая характеристика пациентов.....	119
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	131
3.1 Результаты лечения пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани	131
3.1.1 Непосредственные результаты лечения пациентов с местно- распространенной злокачественной опухолью гортани.....	132
3.1.2 Оценка отдаленных результатов в группах у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани	137
3.3 Результаты лечения рака шейного отдела пищевода	143
3.3.1 Непосредственные результаты лечения рака шейного отдела пищевода	144
3.3.2 Отдаленные результаты лечения рака шейного отдела пищевода	148
3.3.3 Осложнения лечения группы пациентов с шейным отделом пищевода	155

Глава 4 АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА	160
4.1 Алгоритм ведения пациента со стадией cT1-2N0M0	161
4.2 Алгоритм ведения пациента со стадией cT3-4N1M0	163
Глава 5 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА cT3N1M0-156	166
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	176
ВЫВОДЫ	188
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	190
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	192
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	194
ПРИЛОЖЕНИЯ	218
Приложение А (справочное). Патент № 2480162	218
Приложение Б (справочное). Патент № 2610828.....	219
Приложение В (справочное). Приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160	220

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сложной и нерешенной проблемой в лечении онкологических пациентов с опухолями головы и шеи в случаях местно-распространенного опухолевого процесса остается выбор оптимальных сочетаний современных достижений диагностики, хирургии, лучевой и химиотерапии. Хирургическая техника высокого уровня, как правило, служит основой успешного лечения, но не исключает тяжелых функциональных последствий калечащих операций. Возможности лучевой терапии в области головы и шеи ограничивает сложная синтопия важных органов, обеспечивающих питание и дыхание. Появление новых таргетных и иммуноонкологических препаратов, включение их в схемы комплексного лечения позволяет надеяться на улучшение выживаемости у данной категории пациентов. При этом оказывается остро необходимым полное объединение разных специалистов в мультидисциплинарном формате, в центре которого оказывается конкретный пациент. Необходимость такой интеграции очевидна, но формирование конкретного плана лечения всегда требует теоретических, клинических и чисто практических обоснований, опирающихся на результаты лечения и опыт большого коллектива специалистов. Поиск оптимальных решений в сложных клинических ситуациях лечения пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом в области органов шеи – гортани и шейного отдела пищевода, с учетом достижений в каждом из разделов современной медицины явился основным аргументом для проведения данной работы.

По данным статистических исследований заболеваемость раком гортани в мире в 2018 году составила в РФ среди мужчин 1,6 на 100 тыс. населения, а среди женщин – 0,29 [8, 25, 74].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2020 году количество случаев заболеваемости глотки среди всех видов рака, всех возрастов, среди мужчин и женщин в РФ составила 4 389 случаев, а смертность 2 294 – всего случаев в год. Заболеваемость раком гортани в РФ – 7 253, а смертность – 4 063 случаев среди всего населения. Заболеваемость раком пищевода всех отделов – среди той же выбранной когорты населения в РФ составила – 8 178 человек, смертность – 7 527. В то время как в Китае заболеваемость – 324 422 случаев в год, смертность – 301 135 случаев. В Индии – 63 180, а смертность – 58 342 случая. Выше всех отмечается заболеваемость и смертность в двух перечисленных выше странах – в Китае и Индии – самая высокая заболеваемость и смертность в сравнении с другими странами, но следует учитывать, что и численность населения высокая в обеих странах, особенности питания и вредные привычки являются определяющими факторами в развитии болезни, высокой заболеваемости и смертности [6, 74, 88].

С развитием реконструктивно-пластической хирургии в современной онкологии [14, 124] возможности выполнения сложных операций по удалению и органокомплекса с одномоментной реконструкцией дефекта в области шеи – значительно возросли. Однако, учитывая невысокие показатели отдаленных результатов, на примере пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода, качество жизни, органосохранение пациента занимает значительную роль в плане лечения. При планировании лечения пациентов с местнораспространенным раком в области гортани и шейного отдела пищевода важно составление правильных этапов комбинированного или комплексного лечения в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. Так, например, при местнораспространенном раке гортани, золотым стандартом является расширенная ларингэктомия, однако данная операция носит инвалидизирующий характер [19], поэтому необходимо рассматривать возможности химиолучевой терапии, в некоторых случаях как альтернативу хирургическому лечению [17], что указывается в работах авторов, как возможность снижения инвалидизирующих операций [55]. Проведение

химиолучевого лечения имеет свои особенности и определенные сложности. При планировании химиолучевого лечения, возникает необходимость принятия решения о превентивной трахеостоме, либо гастростоме, а также в процессе лечения постановке назогастрального зонда, лечения осложнений, мукозитов в процессе лечения. Данная категория пациентов является наиболее сложной для ведения в процессе лечения и сопровождается нежелательными явлениями, которые необходимо купировать как заранее, так и в процессе проведения лечения [5]. Что же касается рака шейного отдела пищевода, сложность данной опухоли не только в том, что она локализуется, как и рак гортани в ближайшей зоне к дыханию и глотанию, но и отсутствием четких клинических рекомендаций и четкого разграничения в плане лечения, на отделы пищевода и лечение в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли шейного отдела пищевода. Таким образом, данная проблема является важной и актуальной для планирования научных исследований по различным локализациям с целью поиска решений в лечении, определения тактики ведения данной категории пациентов с местно-распространенным раком в области шеи.

Степень разработанности темы исследования

Проведен анализ имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы. Анализ литературы показывает, что в ряде работ [40, 115] которые направлены на оценку методов лечения (хирургического, лучевого, химиотерапевтического), полученные данные недостаточны для выявления потенциальных предикторов выживаемости и смерти данной категории пациентов с плоскоклеточным раком местно-распространенного рака гортани и шейного отдела пищевода. Таким образом, имеется целый ряд нерешенных вопросов, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода путем внедрения новых методов хирургического лечения в плане комбинированного подхода в лечении.

Задачи исследования

1. Изучить результаты лечения пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью гортани в группах после комплексного, химиолучевого и химиотерапевтического лечения, показатели общей и безрецидивной выживаемости с целью определения и альтернативного метода лечения в данной категории пациентов.
2. Проанализировать результаты лечения с местнораспространенной злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в зависимости от хирургических доступов (открытого и миниинвазивного доступов) и их влияние на число послеоперационных осложнений.
3. Разработать и оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с раком шейного отдела пищевода в группах после хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с целью определения основного органосохраняющего метода лечения в данной категории пациентов.
4. Оценить прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в группах пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью гортани и сравнить между группами пациентов после комплексного, химиолучевого и химиотерапевтического лечения.

Научная новизна исследования

- В рамках выполненного исследования на большом клиническом материале (n=850) произведен всесторонний анализ эффективности различных подходов в лечении местно-распространенных форм злокачественных опухолевых

процессов в области шеи. Выделены две группы с местно-распространенным раком гортани в количестве 160 человек и 98 пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода, на основании изученных данных создан новый алгоритм подхода в лечении пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом в области гортани и шейного отдела пищевода.

- Был разработан новый способ хирургического лечения, заключающийся в реконструкции сформированного дефекта пищеводного пути транстрахеальным доступом на шее, получен Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов» (приложение А). Разработанный и внедренный в практику новый способ органосохраняющего хирургического лечения у пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли относительно уровня перстневидного хряща и уровня необходимой резекции .
- Разработан новый способ реконструкции дефекта глотки при помощи кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке в два этапа (патент на изобретение № 261082 от 11.02.2016 «Способ пластики дефекта глотки»), разработанный метод направлен на хирургическую реабилитацию пациентов неблагоприятного прогноза для микрохирургической реконструкции с послеоперационными дефектами глотки, направленный на короткие сроки реабилитации пациента (приложение Б).
- Получена приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки» (приложение В). Данный метод позволяет путем миниинвазивного вмешательства сформировать трубчатую гастростому для последующего формирования коллатералей в области предполагаемого далее желудочного трансплантата, с последующей радикальной операцией, с целью снижения рисков несостоятельности орогастральных анастомозов.

Научно-практическая значимость исследования

Произведена оценка данных ретроспективного и проспективного анализа у пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи. Созданы алгоритмы и усовершенствованы методы лечения шейного отдела пищевода, определены показания к выполнению хирургического лечения, исходя из анатомо-топографического расположения первичной опухоли.

Разработаны и внедрены в практическую работу новые способы реконструкции дефекта глотки, шейного отдела пищевода после удаления местно-распространенной злокачественной опухоли. Разработан новый способ миниинвазивного вмешательства, путем формирования трубчатой гастростомы для формирования коллатералей в области предполагаемого желудочного трансплантата, с последующей радикальной операцией, с целью снижения риска несостоятельности орогастральных анастомозов.

Внедрен в клиническую практику новый алгоритм лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода с учетом комплексного подхода в лечении и оценкой эффекта от лечения.

Установлено, что проведение одномоментно профилактики и лечение мукозитов позволяет предотвратить длительные перерывы в лечении.

Также установлено, что проведение химиолучевого лечения у части больных с 3-4 стадией при местно-распространенном злокачественном процессе в области шеи позволяет получить полный регресс опухоли и сохранить орган, что позволяет рассматривать у части больных химиолучевую терапию, как метод выбора, учитывая органосохраняющий способ лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного исследования. Разработаны две базы данных по 2 нозологиям: местно-распространенный рак гортани, рак шейного отдела пищевода. В соответствии с поставленными задачами обе базы данных были распределены

отдельно и независимо друг от друга. В свою очередь, эти две нозологические группы распределены на три группы, в зависимости от метода лечения, который был применен первым и основным в плане комбинированного лечения. Именно такое распределение было выполнено с учетом анализа литературы отечественной и международной, клиническим исследованиям, которые были также направлены на решение вопросов о приоритетных методах лечения. Однако, нерешенные вопросы в изученной литературе, позволили определить направление нашего исследования, выявление новых предикторов выживаемости и смерти, сравнить показатели в зависимости от примененного метода лечения, это позволило определить новые подходы в лечении. Сформировать алгоритмы хирургического лечения при раке шейного отдела пищевода с учетом анатомо-топографического расположения первичной опухоли. При данной работе учитывались клинические рекомендации МЗ РФ от 2020г., а также клинические рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций.

Основные положения, выносимые на защиту

- У больных местно-распространенной злокачественной опухолью гортани не установлено значимых различий в показателях общей выживаемости в зависимости от характера проведенного противоопухолевого лечения (хирургическое лечение, химиолучевое и химиотерапевтическое). Принимая во внимание, достоверное увеличение безрецидивной выживаемости после проведенной химиолучевой терапии, а также учитывая органосохраняющий характер проводимого лечения, химиолучевую терапию можно рассматривать как метод выбора в лечении данной категории пациентов.
- Проведенное нами исследование позволило установить, что у пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода, выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств приводит к сокращению времени оперативного вмешательства, снижает травматичность и кровопотерю, что в свою очередь достоверно снижает частоту

послеоперационных осложнений. В связи с этим выполнение данного хирургического доступа представляется наиболее предпочтительным.

- Сравнительный анализ данных безрецидивной выживаемости пациентов с раком шейного отдела пищевода указывает на достоверно более низкие показатели выживаемости у пациентов, которые прошли только лекарственную терапию. Достоверно высокие показатели выживаемости у пациентов, прошедших хирургическое лечение или химиолучевое, чем пациенты, у которых проведена только лекарственная терапия. Принимая во внимание органосохраняющий эффект химиолучевого лечения представляется оправданным этот метод в качестве приоритетного.
- Сравнительный анализ прогностических данных в группе пациентов местнораспространенной злокачественной опухолью гортани позволил установить, что в данной группе пациентов не зависимо от получаемого вида лечения, распространение на соседние структуры, регионарные лимфатические узлы, а также наличие заболевания ЖКТ статистически достоверно ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью.
- Разработанный способ хирургического вмешательства у пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью на шее путем лапароскопического формирования желудочного трансплантата на этапе подготовки к основному лечению, снижает риски несостоятельности орогастральных анастомозов после радикального хирургического вмешательства.
- Разработанный способ и алгоритм лечения пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода, в зависимости от расположения злокачественной опухоли относительно перстневидного хряща – менее или более 2 см от него, путем транстрахеального удаления опухолевого сегмента пищевода, с сохранением гортаноглотки, позволяет выполнить органосохраняющую операцию. Предоперационная химиолучевая терапия в данном алгоритме позволяет получить полный регресс опухоли у части

пациентов. Данный метод позволяет после промежуточной оценки эффекта на 40 Гр от проведенного лечения, считать данную методику приоритетной, учитывая органосохраняющий эффект химиолучевой терапии, несмотря на осложнения от данного лечения в виде оральных мукозитов.

- Разработанный способ реконструкции послеоперационного дефекта глотки позволяет уменьшить риски возникновения некроза пересаженного кожно-мышечного трансплантата в группе у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза для микрохирургической реконструкции дефекта глотки и сократить сроки реабилитации.

Связь с планом научных работ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Работа выполнена по основному плану научно-исследовательских работ института. Научные изыскания проводились в рамках следующих исследований:

РК 01201251491 Тема 5.1 «Научное обоснование совершенствования стандартов оказания медицинской помощи при злокачественных опухолях шеи, органов грудной и брюшной полости и малого таза (посредством оптимизации методов диагностики и комбинированного и комплексного лечения)».

Части 2 Раздела 5 «Организационное и информационное обеспечение поддержки фундаментальных, прикладных научных исследований и экспериментальных разработок» Государственного задания на 2012-2014 гг.

Степень достоверности, апробация и публикация материалов работы

В диссертационной работе, представленные теоретические положения, методология работы, являются результатом самостоятельного научного исследования. Достоверность и обоснованность научной работы обусловлена результатами полученных обследований, установленными критериями отбора включения и исключения пациентов в исследование, использование современных методов обследования, выполненного гистологического

и иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани и использование современного метода статистического анализа, подтверждающие достоверность полученных выводов, практических рекомендаций. Все эти данные свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Степень достоверности данной работы обусловлена репрезентативным объемом изученного клинического материала, основанного на включенных в исследование пациентов с местно-распространенным раком гортани 160 человек и 98 пациентов с раком шейного отдела пищевода. Все полученные выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и логично вытекают из материалов проведенного научного исследования, а также адекватны поставленным задачам в диссертационной работе. Результаты данной работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в научном отделении торакальной онкологии, в хирургическом отделении опухолей головы и шеи, также проводится учебный процесс в отделе учебно-методической работы на курсах повышения квалификации врачей региональных медицинских учреждений, а также в ежегодном учебном процессе обучения ординаторов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, в онкологическом отделении № 4 (торакальной онкологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Апробация диссертационной работы состоялась в научном отделении торакальной онкологии и хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 18 марта 2022 г.

Материалы диссертации доложены на II международном конгрессе: «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2012); на Всероссийском научно-практическом семинаре «Современное состояние проблемы рака пищевода. Нерешенные вопросы и перспективы» (Москва, 2012); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации доброкачественных и злокачественных новообразований

пищевода и желудка» (Санкт-Петербург, 2012); на I Российской школе с международным участием (Москва, 2016); на Конференции заседания Проблемной комиссии специалистов по опухолям головы и шеи (г. Нальчик, 2017); на XXI Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2017); на Ученом Совете (Административный Совет № 9) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2017); на Научно-практической конференции «Хирургические и анестезиологические особенности ведения и лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи» (Санкт-Петербург, 2018); X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Сочи, 2018); на II Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2016); на IV Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2018); на IV конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей головы и шеи» (Москва, 2018); Конференция с онкодиспансером (г. Петрозаводск, 2018); на Экспертном региональном совете специалистов опухолей головы и шеи: Медицинский проект “Eisai Virtual Oncology Key Experts (EVOKE) Academy” (Москва, 2018); на Международной конференции специалистов по онкологии головы и шеи «Современные аспекты хирургии и онкологии головы и шеи» Евразийский семинар по онкопатологии опухолей головы и шеи (Каир, 2018); на Научно-практической конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» (Санкт-Петербург, 2019); на Российско-Шведской конференции специалистов опухолей головы и шеи «Возможности хирургического лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода» (Санкт-Петербург, 2019); на конференции: «Школа пациентов и их родственников «Опухоли головы и шеи: Взаимодействие врача и пациента» (Санкт-Петербург, 2020); на IV ежегодной конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» с международным участием

(Санкт-Петербург, 2020); на IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Комбинированные подходы в лечении у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы шеи» (Москва, май, 2021, онлайн).

По теме диссертации 20 печатных работах, из них 3 в рецензируемых научных изданиях (ВАК) и 13 входят в международную реферативную базу данных Scopus. Получено 2 патента на изобретение РФ и 1 приоритетная справка на получение патента на изобретение. Подготовлено 2 учебно-методических пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования и 2 учебно-методических пособия для обучающихся в системе среднего и дополнительного профессионального образования.

- Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов».
- Патент на изобретение № 261082 зарегистрирован от 15.02. 2017 г. «Способ пластики дефекта глотки».
- Получена приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 г. «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки».

Реализация и внедрение результатов исследования

Данное исследование позволило получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным с местно-распространенным опухолевым процессом в области шеи.

Результаты данной работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в научном отделении торакальной онкологии, в

хирургическом отделении опухолей головы и шеи, также проводится учебный процесс в отделе учебно-методической работы на курсах повышения квалификации врачей региональных медицинских учреждений, а также в ежегодном учебном процессе обучения ординаторов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, в онкологическом отделении № 4 (торакальной онкологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Клиническое исследование, проведенное в рамках данной работы в отношении пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи, позволило рекомендовать для применения данных методик лечения и оказания помощи в медицинском учреждении лечения данной категории пациентов.

С учетом полученных данных, приняли участие в разработке научных практических рекомендаций по лечению пациентов с данной стадией заболевания совместно с представителями ведущих онкологических и радиотерапевтических учреждений России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ (клинические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи, Москва, 2020). Также приняли активное участие в разработке практических рекомендаций по поддерживающей и сопроводительной терапии в составе экспертов RUSSCO 2021г. (Лечение осложнений во время и после химиолучевой терапии, нутритивная поддерживающая терапия).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Личное участие автора

Участие автора непосредственно в определении самой идеи работы, ее цели и планировании работы. Автор непосредственно принимал участие в обследовании, лечении более 250 пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи. У этой категории пациентов проводилось комплексное лечение в несколько этапов, в том числе непосредственно хирургические вмешательства выполнены автором работы как в составе хирургической бригады, так и непосредственно самим автором диссертационного исследования.

Лично автором разработан дизайн исследования, создана база данных, собран весь материала, занесен в базу данных, проведен анализ данных, общение с пациентами, их родственниками, а также ведение пациентов, находящихся в наблюдении до настоящего времени. Проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Автором работы выполнен анализ современной и зарубежной литературы. С участием автора созданы алгоритмы лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода в зависимости от стадии и анатомического расположения первичной опухоли.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и главы с результатами собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 75 рисунками. Библиографический указатель включает 182 работы, из них 21 отечественная и 161 зарубежная публикации.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение пациентов с местно-распространенным злокачественным опухолевым процессом в области шеи имеет свои трудности и особенности в тактике лечения. Это остается одной из самых сложных проблем современной клинической онкологии, требующий постоянного поиска новых решений, особенно в то время, как быстро развивается онкоиммунология, появляются новых таргетные препараты, с учетом клеток-мишеней, что позволяет надеяться на улучшение прогноза у данной категории пациентов, несмотря на эти достижения остается группа с местнораспространенным опухолевым процессом, требующий дальнейшего углубленного поиска новых методов хирургического лечения, преимущественной с органосохраняющим компонентом. В связи с этим данная работа является важной и актуальной в решении данных вопросов у пациентов с местно-распространенными формами рака гортани, шейного отдела пищевода.

1.1 Рак гортани

1.1.1 Эпидемиология заболевания

По данным всемирной организации здравоохранения, стандартизованные показатели заболеваемости раком гортани в мире в 2018 году среди женщин – 0,29 (в РФ – 0,19) на 100 тыс. населения, среди мужского населения – составили 1,6 (в РФ – 2,3) на 100 тыс. населения [89]. По данным А.Д. Каприна с соавт., заболеваемость раком гортани в мире в 2018 году составила в РФ среди мужского населения составила 1,6 на 100 тыс. населения, а среди женщин – 0,29. Рак гортани по-прежнему остается наиболее распространенной злокачественной

опухолью в области головы и шеи во многих странах, заболеваемость неизменно растет, что отражает актуальность данного исследования. Факторами риска, в основном, вредные привычки: табакокурение и употребление алкоголя [48, 56, 134]. Также к факторам риска возникновения опухоли гортани относится воздействие асбеста [37, 125] отходы промышленного производства, загрязнение [125]. В анамнезе у пациентов наличие у родственников пациентов первой линии рака гортани [80], и недостаточное употребление антиоксидантов, содержащихся в свежих овощах фруктах [100, 107, 117].

Популяция мужчин страдают данным заболеванием чаще женщин, в большинстве случаев это пациенты старше 40 лет. Хотя во многих странах в источниках литературы отмечено снижение общего числа случаев рака гортани, похоже, что это снижение количества вновь выявленных случаев, связано в основном со снижением заболеваемости у мужчин, при сохранении или увеличении количества случаев заболевания у женщин [144].

По данным В.М. Мерабишвили, с 1990 года показатель смертности среди мужчин уменьшился по таким локализациям, как рак пищевода, рак желудка, рак гортани, рак легкого, заболевания лимфатической и кровеносной систем. Повысилась смертность от рака ободочной кишки, меланомы, предстательной железы. Среди женщин отмечается снижение уровня смертности от рака пищевода, гортани, но повысился уровень смертности от рака ободочной кишки, рака молочной железы и рака тела матки [10].

Значительную и ключевую роль в голосообразовании, глотании, защите дыхательных путей и дыхании играет гортань. При нарушении любой из этих функций из-за опухолевого процесса или специализированного лечения может иметь разрушительные последствия для пациента. Поэтому, очень важным является оптимизация функциональных результатов помимо достижения контроля над развитием опухолевого заболевания. К сожалению, это обычно возможно на ранних стадиях рака гортани, в то время, как на поздних стадиях рака данной нозологической формы, сохранение функций и контроль над онкологическим процессом, является сложной задачей.

1.1.2 Определение значения «распространенный рак гортани»

Под терминологией «распространенный рак гортани» обозначается чаще всего рак гортани 3 или 4 стадии по определению Объединенного комитета по борьбе с раковыми заболеваниями (UICC) / Американского объединенного комитета по раку (AJCC) [104]. Поздними стадиями по классификации TNM являются злокачественные опухоли T3 и T4 по критерию T, N1-3 по критерию N, M1 по критерию M. Следует отметить, что в случае распространения в регионарных лимфатических узлах новообразования T1-T2 могут быть классифицированы как распространенный рак, так как по критерию N данный злокачественный процесс соответствует поздней стадии. Хотя метастазирование в регионарных лимфатических узлах достоверно является неблагоприятным прогностическим признаком при раке гортани, в то же время включение случаев с ранней классификацией T в исследования по сохранению гортани может привести к систематическим ошибкам (bias) в испытаниях, а в данных клинических исследованиях основными конечными точками являются местный локальный контроль над злокачественной опухолью и / или сохранение гортани [1].

При распространении злокачественного процесса в области гортани с фиксацией голосовой складки стадия классифицируется как T3. Если же злокачественная опухоль распространяется и имеется инвазия в окологлоточное пространство, преднадгортанное пространство, опухоль прорастает за пределы перстневидного хряща либо имеется незначительная деструкция хряща щитовидной железы, то опухоль расценивается как T4, данная стадия достигается при опухолях с разрушением хряща или экстраларингеальной инвазией [104]. Однако стадия T3. Включает в диагностический алгоритм обязательное эндоскопическое исследование структур, точное стадирование достигается визуальным контролем голосового аппарата, данным эндоскопического исследования, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [102]. Так, например, при ларинготрахеоскопии устанавливается

парез гортани, фиксация голосовой складки, что является определяющим критерием для T3 и общепризнанно, что фиксация голосовой связки оказывает отрицательное влияние на возможность местного контроля при консервативном лечении [97, 115]. Есть также и другие ситуации, определяющие и увеличивающие стадию до T3, со степенью местного распространения, в этом случае дифференцировать различия между снижением подвижности (T2b) и фиксацией голосовой связки (T3) может быть затруднительно. Другие определяющие критерии T3 также могут зависеть от типа и качества выполняемой визуализации и рентгенологической интерпретации, а также методов визуализации, профессионализма специалиста. Также затруднительна диагностика незначительной эрозии внутренней пластинки хряща щитовидной железы, но наличие данного критерия может стадировать небольшую опухоль гортани с T1 до T3. Также может быть обратное при больших размерах первичной опухоли T3, имитируя большое местное распространение под T4, хотя деструкции хряща по данным, например, МРТ или КТ не определяется, что так же влияет на стадию процесса, учитывая тот факт, что опухоль T4 будет обладать менее благоприятным прогнозом, чем опухоль с одной подозрительной областью.

Злокачественные опухоли гортани T4 подразделяются на T4a и T4b, при T4b определяется как опухоли с прорастанием в оболочку общей сонной артерии, с инвазией в предverteбральную фасцию или распространением в верхнее средостение. При стадии опухолевого процесса T4b процесс заключается в том, что такие опухоли обычно считаются неоперабельными, в данной ситуации невозможно достигнуть отрицательного края резекции, и поэтому такие клинические ситуации обычно считаются не подходящими для хирургического лечения на первичном этапе.

1.1.3 Клинические проявления рака гортани

Одним из первых признаков проявления местно-распространенного рака гортани является осиплость, дисфагия, дискомфорт в области шеи. Большинство злокачественных новообразований гортани выявляется на ранней стадии из-за осиплости, как наиболее раннего симптома, до 5% случаев выявляются метастазы в регионарных лимфатических коллекторах, в силу слабого лимфатического оттока от гортани. На ранних стадиях у пациентов с раком гортани никаких симптомов не определяется, появление боли в горле и антибактериальная терапия без эффекта должна насторожить [14]. Однако, в случае распространенного рака гортани, фиксация голосовой связки является неблагоприятным признаком, который может возникнуть из-за значительного вовлечения голосовой связки и окологортанного пространства или вовлечения перстнечерпаловидного сустава и большим местным распространением с парезом возвратных нервом, распространение опухолевого процесса на прилежащие структуры и ткани, пространства, является особо неблагоприятной биологией опухолевого роста.

При сравнении рака гортани и рака гортаноглотки, в отличие от рака гортани рак гортаноглотки протекает с ранним метастазированием в лимфатических узлах шеи [18]. На этот момент более 50% пациентов имеют клинически определяемые метастазы в шейных лимфатических узлах, 17% пациентов – отдаленные метастазы [60, 116]. Рост опухоли чаще всего инфильтративный, исходящий из слизистой оболочки задней стенки глотки, со склонностью к подслизистому росту опухоли, распространяясь в области дыхательных путей и пищеварительных путей, тогда как слизистая оболочка которых при этом сохраняется неизменной [13, 30, 90, 150, 178], в сравнении с раком гортани.

При первичном обращении пациента часто, практически в 25% случаев, наблюдается одновременно первичные и вторичные опухоли [148]. Поэтому при обращении пациентов с местно-распространенным раком гортани стадией cT3-4, клинически не совсем понятно расположение первичного очага, только при

тщательном обследовании, сборе анамнеза и оценке всех признаков как протекает болезнь, можно предположить, что данное первичное расположение злокачественной опухоли имело место в гортани.

1.1.4 Лечение местно-распространенного рака гортани

Основным подходам в лечении рака гортани в поздних стадиях являются комбинированный, при возможности выполнения операции с отрицательными краями резекции – выполняется хирургическое лечение, лучевая терапия, химиолучевая терапия или их комбинация.

Основным объемом хирургического лечения рака гортани данной нозологии является расширенная ларингэктомия. Данный объем ранее считался золотым стандартом при местно-распространенном опухолевом процессе [76]. Раньше такая операция считалась золотым стандартом лечения распространенного рака гортани [76]. Данная операция позволяет обеспечить местный контроль за распространением онкологического заболевания, ларингэктомия связана со значительными последствиями, выражающиеся в инвалидизирующем характере вмешательства, который влечет за собой функциональные и психологические последствия. В последнее годы произошли значительные изменения в парадигмах лечения местно-распространенного рака гортани, тем самым снизилось количество пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, и значительно возросло количество пациентов, которым была проведена лучевая и химиотерапия [55]. Такой подход в лечении был принят после публикации клинических исследований Wolf et al. (1995), в данном исследовании указывалось о большом проценте сохранения органа после проведенного химиолучевого лечения [55, 97]. Однако изменение в подходах к лечению данной категории пациентов, способствовало и показало уменьшение продолжительности жизни при раке гортани за последние десятилетия [101].

При выявлении местно-распространенного рака гортани, при отсутствии полноценного анамнеза, сложно определить локализацию первичного очага, опухоль может распространяться как на область гортаноглотки, так и на стенки шейного отдела пищевода, тогда как при местно-распространенном раке гортаноглотки стадии T4aNлюбаяM0, по данным клинических рекомендаций МЗ РФ, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [102, 123] рекомендуется выполнять ларингофарингэктомию с шейной лимфодиссекцией (включая VI уровень) + геми- или тиреоидэктомию с последующей ЛТ или химиолучевой терапией с целью повышения выживаемости пациентов с учетом клинических рекомендаций МЗ РФ 2020, NCCN 2021, с целью увеличения показателей выживаемости у пациентов распространенным раком гортаноглотки T4a N любая M0, авторами Blanchard et al. (2013) рекомендуется проведение индукционной химиотерапии [107, 172], при раке гортаноглотки стадии T4aNлюбаяM0 рекомендуется конкурентная химиолучевая терапия [107].

Рассматривая виды хирургического вмешательства при местно-распространенном раке гортани учитываются данные объемы хирургического вмешательства и возможности восстановления дефекта глотки после удаления гортани с резекцией глотки, понимая что это является сложной задачей [4]. Выполнение реконструктивно-пластических операций по восстановлению пищеводных путей, могут быть выполнены одномоментно либо отсроченно, все зависит от клинической стадии и ситуации в области хирургического поля, а также общесоматического статуса пациента. Восполнение дефекта кожно-мышечным реваскуляризированным лоскутом имеет свои показания и противопоказания для выполнения.

Основное внимание при выполнении восстановительных операций следует уделять технике формирования швов. Ряд авторов предлагают использовать кيسетный и полукисетный швы, другие отдают предпочтение механическим или непрерывным швам. Для борьбы с воспалением и нагноением послеоперационной раны предложены различные способы постановки дренажных трубок. Однако, частота осложнений послеоперационных осложнений в раннем

послеоперационном периоде в виде свищей и фарингостомы в области шеи составляет до 20% [107]. Таким образом, актуальность проблемы лечения местно-распространенного рака гортани обусловлена неудовлетворительными результатами и большим числом осложнений. В лечении остается много нерешенных вопросов, что свидетельствует о необходимости исследований, направленных на поиск более действенных подходов.

1.1.5 Консервативная хирургия местно-распространенного рака гортани

Малоинвазивная хирургия гортани (эндоскопическая лазерная или робот-ассистированная хирургия, или частичная ларингэктомия) является отличным методом выбора лечения для пациентов с ранними стадиями рака гортани (T1/2 N0) и позволяет обеспечить хороший местный онкологический контроль и функциональные результаты. Однако для поздних стадий рака гортани возможности консервативной хирургии ограничены [24, 165, 166].

Одним из недостатков малоинвазивной хирургии гортани при поздних стадиях развития болезни, является риск большего функционального дефекта, влекущий за собой ряд осложнений таких как, например, аспирационной пневмонии, деканюляции трахеостомической трубки и худшему голосообразованию, при резекции только черпаловидного хряща вовремя надперстневидной ларингэктомии [77, 82, 165].

В связи с этим, консервативные методы хирургического лечения не всегда имеют преимущества над другими методами лечения. Послеоперационная лучевая терапия также может повлиять на функциональный исход, но пока доза облучения на область гортани находится в пределах 50 Гр, неблагоприятные последствия в виде мукозитов и ожогов, будут находится в пределах допустимых норм [96, 103].

1.1.6 Нехирургическое лечение местно-распространенного рака гортани

В нехирургических подходах к лечению местно-распространенного рака гортани существуют различные мнения. Так, например, исследование Veterans Administration (исследование VA), проведенное в 1999 году авторами, внесло значительные коррективы к лечению пациентов со злокачественной опухолью гортани на поздних стадиях [98]. Это исследование, являясь рандомизированным, сравнивало два основных метода лечения в двух группах исследования. В первую группу вошли пациенты которым проводилось 2-3 цикла индукционной химиотерапии, затем лучевая терапия, в том случае когда при оценке эффекта от проведенной химиотерапии был получен положительный эффект, в случае отсутствия на проведенную химиотерапию – пациенты подвергались хирургическому лечению, объем хирургического лечения представлен тотальной ларингэктомией. Во вторую группу вошли пациенты, которые при той же стадии опухолевого процесса подвергались хирургическому лечению-ларингэктомии, с последующей лучевой терапией.

При анализе данных выживаемости пациентов обеих групп выявлено, что двухлетняя выживаемость в обеих группах составила – 68% и была идентичная в обеих группах, однако преимуществом обладала все же первая группа, поскольку у 36% пациентов в нехирургической группе сохранена была гортань. Данное исследование демонстрирует возможности нехирургического лечения и послужило доказательством в поддержку химиолучевого лечения в первой линии (органосохраняющее лечение). Анализируя данное исследование, мы соглашаемся с авторами в том, что у пациентов с распространенным раком гортани возможно излечение с сохранением органа только при химиолучевой терапии, основываясь на данных исследования, что продолжительность жизни была у пациентов обеих групп одинаковая, но при этом возможность сохранения гортани составляла 2/3.

Авторы Forastiere et al. в 2003 году опубликовали следующее исследование RTOG 91-11 [55]. Данное исследование также было рандомизировано, в него вошли пациенты с 3-4 стадией рака гортани. В первую группу вошли пациенты, которым проведена индукционная химиотерапия с последующей лучевой терапией, во вторую группу вошли пациенты, которым проведена одномоментно химиолучевая терапия, а третья группа сформирована из пациентов, которым проведена только лучевая терапия. При анализе данных этого исследования выяснилось, что наилучший регионарный контроль был получен у группы пациентов, которым была проведена одномоментно химиолучевая терапия, но при этом не было выявлено особых различий в общей выживаемости и в профиле токсичности. Данное исследование позволило предложить вывести химиолучевую терапию как 1 линию в лечении местно-распространенного рака гортани. Оба эти исследования подвергались критике ввиду того, что группы были подобраны не совсем правильно, были включены в группу пациенты, у которых имелось подозрение на распространенность в лимфатических узлах, но не доказанное инструментальными методами. В данных группах были включены пациенты, у которых была сохранена подвижность голосовой складки, а это состояние первичной опухоли, расценивается как T2.

Другое рандомизированное исследование [151], представленное французскими коллегами сравнивали группы, в которую вошли пациенты после тотальной ларингэктомии и сравнивали эффект с группой у которых был положительный эффект после индукционной химиотерапии с последующей лучевой терапией, в результате сравнения выявлено, что выживаемость выше у группы, которым выполнено сразу хирургическое лечение. Данные исследования подвергались критике из-за небольшого срока наблюдения при публикации данного оригинального исследования, всего лишь 2 года после проведенного лечения пациентам.

Но интересно то, что в настоящее время данные исследования RTOG 91-11 были обновлены, спустя 10 лет наблюдения. И в этом исследовании были получены и подтверждены данные, что одномоментная химиолучевая терапия

действительно имеет преимуществ в сохранении органа и местный контроль над опухолью в сравнении с индукционной химиотерапией, при этом, при оценке общей выживаемости, данных за различия в группах получено не было, но выявлена тенденция к худшей выживаемости в той группе, в которой одновременно получали химиотерапию и лучевую терапию. Смертность была связана не с онкологическим заболеванием, анализирую долгосрочные результаты, можно предположить, что высокий уровень смертности в этих группах связан с профилем токсичности данного лечения [112]. Анализируя представленные исследования, мы видим перспективы консервативного лечения у пациентов, возможности у части пациентов сохранить качество жизни, не удаляя органа, но представлено недостаточно данных о сохраненных функциях гортани у пациентах.

В последние годы проблема токсичности во время химиолучевой терапии стало основной проблемой пациентов, получавших химиолучевую терапию. Необходимо тщательно соблюдать принципы лучевого лечения пациентов с раком гортани [16].

Проведен повторный анализ уровня токсичности лечения пациентов, включенных в исследования проводимых на основе химиолучевой терапии. Данной исследование продемонстрировало тяжёлую позднюю токсичность от проведенного лечения у 39-43% [78, 137], при этом предикторами плохого прогноза представлены: старший возраст, первичный очаг в гортани и поздние стадии в классификации T [78].

Опубликованный в 2012 году систематический обзор проведенных исследований J. Wang et al. [132] продемонстрировал, что частота стриктуры глоточно-пищеводного отдела при лучевой терапии достигала 7,6%, но в группе с интенсивной радиомодификацией химиопрепаратами возрастала до 16,7%, что в три раза выше в ретроспективных исследованиях. При распространённых формах опухоли гортани в ряде случаев, установка гастростомы является неотъемлемой частью в подготовке к лечению, по данным авторов установка постоянной гастростомы потребовалась у одной трети пациентов [110] таким образом, следует

ожидать дисфункцию гортани у пациентов с имеющейся дисфункцией органа до начала лечения.

После демонстрации исследования RTOG 91-11 исследователи стали сравнивать эффективность различных схем химиотерапии у групп пациентов и сравнивались схемы: TPF (таксан, цисплатин и 5-фторурацил) в сравнении со схемой PF (цисплатин и 5-фторурацил), данные схемы были использованы в исследовании RTOG в качестве индукционной химиотерапии. Авторы доложили о высоком индукционном уровне [152], сравнивая схемы: TPF и PF, отмечая 80% против 59% соответственно, а в плане сохранения гортани 73% против 57,5%, у этих групп пациентов с распространенным раком гортани далее после индукционной химиотерапии проводилась лучевая терапия. При анализе данных не было различий в общей и безрецидивной выживаемости.

Данный вывод исследователей подтверждает более раннее, исследование проведенное Posner et al., которые выявили в своем исследовании, что схема TPF в качестве индукции перед химиолучевой терапии увеличивает выживаемость у пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи различных локализаций [43]. Таким образом, ответ на химиотерапию, проводимую в качестве индукции может являться предиктором ответа на лучевую терапию и тем самым может помочь планировать тех или иных пациентов с распространенными новообразованиями для окончательного выбора хирургического и консервативного лечения [42, 161].

Однако необходимо понимать уровень токсичности от проводимого химиолучевого лечения в подборе пациентов, несмотря на желание предотвратить операцию и сохранить орган, но однозначно основным преимуществом в общей выживаемости при лучевой или химиолучевой терапии является органосохранное лечение, в случае ответа на проводимое лечение [97, 136, 181]. Значимыми недостатками консервативного лечения является высокий уровень токсичности, серьезным осложнениям подвержены особенно пациенты, которые получают одновременно химиолучевую терапию [78, 110, 132, 137]. Кроме того, очень важным в планировании того или иного метода лечения пациента является

объективная оценка дальнейшей перспективы у пациента, при дисфункции и нарушении стабильности в хрящах гортани, экстраларингеального расположения опухоли, до любого лечения. Таким пациентам предпочтительно на первичном этапе выполнять тотальную ларингэктомию, а также необходимо учитывать, что после химиолучевой терапии число кожно-фарингеальных фистул и осложнений значительно возрастает [110].

Важным моментом в планировании лечения, конечно, является индекс коморбидности, являющийся определяющим в выборе метода лечения. В решение о добавлении химиотерапии как компонент лучевой терапии будет зависеть, в основном, от соматического статуса пациента, от сопутствующей патологии. Если пациент нестабилен по сопутствующей патологии, либо наличие тяжелого сопутствующего заболевания, лучше всего лечить только лучевой терапией без химиотерапии. В то время как консервативная хирургия гортани может быть применена у некоторых пациентов с рецидивирующим раком гортани после лучевой терапии.

1.1.7 Хирургическое лечение местно-распространенных злокачественных опухолей гортани

У пациентов с местно-распространенным раком гортани T4 с разрушением хряща или экстраларингеальным ростом, классической операцией является тотальная ларингэктомия, а также данный объем хирургического вмешательства выполняется у пациентов с рецидивом опухоли после нехирургического лечения. Ранее в исследованиях тотальная ларингэктомия рекомендовалась и пациентам с T3, но после появления протоколов клинических исследований, таких как ранее описанные VA и RTOG, количество калечащих операций значительно уменьшилось. Однако в ряде случаев, например, у пациентов молодого возраста с массивной опухолью и фиксацией голосовой связки, скомпроментированными

дыхательными путями и подозрением на деструкцию хрящей гортани может быть выполнена ларингэктомия. Основанием для выполнения данного вмешательства могут быть высокие риски распространения и локального рецидива, а при наличии дисфункции гортани до лечения, можно предполагать дисфункцию и после лечения, большое значение в выборе также имеет сам пациент, его интеллект, хороший соматический статус и мотивация [115, 143].

Данный объем хирургического вмешательства, тотальная ларингэктомия подразумевает под собой обширное хирургическое вмешательство, влекущая за собой функциональные потери, социальную и психологическую проблему, связанные с потерей голоса. В настоящее время данную проблему успешно можно восстановить путем формирования трахеопищеводного свища, либо использование электроприбора – электрогортань [162]. Другие не менее важные проблемы, с которыми сталкиваются пациенты это отсутствие обоняния и сформированные стомы в области шеи, невозможность принять ванны и посещать бассейн, необходимо следить за тем, чтобы не попала вода в дыхательные пути.

Анализируя результаты представленных осложнений после хирургического лечения местно-распространенного рака гортани, выявлено, что ряд авторов сообщает об эффективности лечения у 67-81% пациентов с опухолями T3 [141, 157, 171] и у 55% пациентов с опухолями T4 [157]. При анализе местного рецидива авторы указывают на наличие подслизистого роста опухоли и возникновение рецидива в области трахеостомического отверстия [127]. Авторы указывают на факторы, способствующие риску возникновения рецидивов локального характера, ссылаясь на характер роста первичной опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, преоперационную трахеостомию [127, 141, 157], а также положительный край резекции [127].

1.1.8 Операция спасения

В настоящее время, несмотря на увеличение методов нехирургического лечения у пациентов с местно-распространенными опухолями гортани, выполнение тотальной ларингэктомии носит спасительный характер. При отсутствии эффекта от проведенного химиолучевого или лучевого лечения, может быть предложен данный объем оперативного вмешательства.

Как операция спасения, ларингэктомия может повлечь за собой ряд нежелательных явлений, осложнений [15], как социально-эмоциональных так и функциональных, таких как развитие глоточных свищей, дисфагии, стриктуры в области глотки [121]. Еще одним фактором, дополняющим развитие осложнений является интервал с лучевой терапией и одномоментное выполнение двусторонней шейной лимфодиссекции [32]. Использование в данной ситуации кожно-мышечного лоскута из большой грудной мышцы для реконструкции дефекта, либо укрепления стенки глотки, как сообщает ряд авторов [95, 128, 175], снижает частоту возникновения свищей.

Однако, проанализировав данное исследование, ряд авторов высказывается в пользу того, что нет существенной разницы в степени распространения свищей между этими пациентами, которым выполнена реконструкция дефекта при помощи грудной мышцей и те, у которых данная реконструкция не выполнялась [32, 177], в свою очередь следует отметить, что данное исследование проводилось ретроспективно, поэтому нельзя исключить предвзятость в исследовании, связанным с использованием лоскута. В свою очередь, при выполнении радикальной операции может быть одномоментно использованы висцеральные лоскуты [11], с одномоментным восстановлением пищевода и восстановления голосовой функции, как например, указано у авторов [12], с хорошим эффектом от лечения и одномоментной голосовой реабилитацией [3, 21], в свою очередь восстановление при помощи шунтирования, либо использование электрогортани [162]. В последующем значимую роль играет процесс логопедической реабилитации данной категории пациентов [9].

1.1.9 Регионарное метастазирование

Важным моментом в тактике лечения пациентов, с клиническими негативными лимфатическими узлами, является оценка регионарного метастазирования и тактика лечения в отношении регионарных метастазов.

Несмотря на низкий риск поражения регионарных лимфатических узлов шеи у больных с раком гортани и клиническим N0, пациентам с распространенными (T3/4) опухолями обычно рекомендуется селективное удаление лимфатических узлов шеи на стороне поражения. Для прогрессирующих опухолей после нехирургического лечения гортани, особенно у тех пациентов, у которых есть распространение на подскладочный отдел и нижний отдел глотки, следует выполнять претрахеальную лимфаденэктомию из-за риска метастатического распространения в эти узлы [131].

Другой подход в лечении у пациентов с клинически позитивными метастазами, которые подвергаются ларингоэктомии, одновременно должна быть выполнена лимфодиссекция с одной или с обеих сторон, а далее планируется лучевая терапия, после получения гистологического подтверждения опухолевого поражения лимфатических узлов. Сложнее ситуация с пациентами при позитивных лимфатических узлах, на начальном этапе, получивших лучевую терапию. В последние годы эффективность первичной химиолучевой терапии при лечении метастатической формы рака гортани была широко изучена. В научных исследованиях продемонстрировано хорошая частота ответа на проведенное химиолучевое лечение: от 83-87% для поражения N1, до 63-66% для поражения N2 и 40-43% для поражения N3 [122, 158]. Те пациенты, у которых не был достигнут эффект полностью от проведенного химиолучевого лечения, могут быть оперированы в объеме шейной лимфодиссекции, в срок от 6 до 12 недель после завершения химиолучевого лечения [158], в случае, если получен полный регресс первичной опухоли и полный регресс в лимфатических узлах, в данном

случае лимфодиссекция шейная не показана у этой группы пациентов, в связи с низким риском сохранения метастазов в лимфатических узлах [122, 176].

Также необходимо учитывать тот факт, что одним из недостатков является то, что если пациентам необходима тотальная ларингэктомии с реконструкцией лоскутом в будущем, нахождение подходящих сосудов-реципиентов для анастомоза может быть более проблематичным [78]. Шейная лимфодиссекция с обеих сторон также, в описании ряда исследователей, приводила к более значимому повышению риска осложнений, включая глоточно-кожный свищ [31, 32, 114]. Более того, избирательная лимфодиссекция в области шеи, в данной группе никак не увеличивает выживаемость [67, 114, 142]. Поэтому отказ от лимфодиссекции может быть полезным из за высокого риска осложнений при спасительной ларингэктомии, а также за счет снижения заболеваемости.

По данным ряда авторов, пятилетняя выживаемость пациентов с местно-распространенным раком гортани составляет диапазон от 48% до 54% [136, 140, 181]. Выживаемость не зависит от выбора метода лечения, результаты представленных исследований приводят к тому, что многие из этих пациентов должны быть оперированы, выполнение операции спасения в объеме ларингэктомии во время рецидива опухоли после проведенной химиолучевой терапии. Это позволяет привести обе группы (хирургического и нехирургического лечения) к общей одинаковой выживаемости, но позволяет части больных сохранить орган в группе не оперированных пациентов [97, 136, 181].

Хотелось бы также отметить, исходя из приведенных исследований возможная причина позднего увеличения профиля токсичности при химиолучевом лечении, и очевидная тенденция к увеличению смертности не связанной с раком [112]. В ближайшем будущем необходимо рассматривать новые исследования, направленные на выяснение причин видимого снижения выживаемости при раке гортани, по тщательному подбору пациентов в тот или иной протокол лечения, к более четкому выявлению групп пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым может быть предложено именно органосохранное лечение.

1.2 Рак шейного отдела пищевода

Шейный отдел пищевода – это короткий отдел пищевода, простирающийся от нижнего края щитовидного хряща гортани до верхней апертуры грудной клетки, на расстоянии приблизительно 18 сантиметров от верхних резцов [38]. Рак шейного отдела пищевода, в большинстве случаев представленный плоскоклеточным раком встречается редко, около 5 новых случаев на 1 000 000 населения в год в Соединенных штатах Америки [58] и составляет от 2 до 10% всех случаев рака пищевода [35]. Наибольшая заболеваемость плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода наблюдается в Восточной Азии и Южной Африки, наименьшая – в Западной Африке и Центральной Америке [87].

Тактика ведения пациентов с раком шейного отдела пищевода отличается при локализации злокачественной опухоли в средней или нижней трети пищевода, так как очень часто рак шейного отдела пищевода диагностируется на местно-распространенных стадиях с распространением на соседние анатомические структуры – гортань, трахею и щитовидную железу. Также в большинстве случаев отмечается поражение регионарных лимфатических узлов [38]. Большинство случаев рака шейного отдела пищевода не поддается хирургическому лечению, в том числе с использованием фаринголарингоэзофагэктомий.

Поэтому первичная химиолучевая терапия является стандартным методом лечения, основываясь на рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и ESMO (European Society for Medical Oncology) [126]. Суммарная доза лучевой терапии составляет 50, 4 Гр в режиме стандартного фракционирования по 1,8 Гр в день. Повышение суммарной дозы до 60-66 Гр обычно проводится если в дальнейшем не планируется радикальное хирургическое лечение.

Сочетанная с лучевой терапией химиотерапия обычно состоит из цисплатина и 5-фторурацила, оксалиплатина и 5-фторурацила или карбоплатина и паклитаксела [126]. При агрессивном поведении опухоли, при локализации

опухоли в зоне обильного лимфатического оттока или быстрого распространения на гортаноглотку, лечение осуществляется по протоколу местно-распространенных опухолей головы и шеи, который включает в себя лучевую терапию в дозе 70 Гр в течении 35 фракций и введения цисплатина в дозе 100/м² на 1,22 и 43 день лучевой терапии [126]. При этом летальные побочные состояние наблюдаются в 5-10% случаях [40, 46].

Необходимы дополнительные клинические исследования для того, чтобы разработать тактику лечения этих опухолей с адекватной выживаемостью и приемлемым количеством побочных эффектов. Важно отметить, что тактика лечения и клинические рекомендации в отношении рака пищевода, рассматриваются в целом применительно в большей степени с локализацией в среднегрудном и нижнегрудном отделах пищевода [5], в отношении лечения шейного отдела пищевода данные достаточно скудные.

1.2.1 Гистопатология и генетические факторы

Плоскоклеточный рак составляет 95% среди всех злокачественных опухолях шейного отдела пищевода [174]. В настоящее время очень мало известно о патологических поражениях, предшествующих плоскоклеточному раку и генетических факторах, приводящих к развитию рака шейного отдела пищевода. Злокачественной трансформации подвержены базально-клеточная гиперплазия, дисплазия и инвазивный рак. Плоскоклеточная дисплазия является хорошо описанным с точки зрения патоморфологии предшественником плоскоклеточного рака пищевода [73, 108, 173, 174].

Причиной данной дисплазии являются различные молекулярные повреждения. Ранее обнаружение этих повреждений, а также эндоскопических и патоморфологических особенностей плоскоклеточной дисплазии необходимо для диагностики плоскоклеточного рака пищевода на ранней стадии [62, 146,

163, 164]. Современные эндоскопические техники, в том числе микро-эндоскопия, окрашивание раствором Люголя и использованием биомаркеров позволяют потенциально увеличить вероятность ранней диагностики злокачественного процесса [62, 146, 163, 164].

Молекулярно-генетические повреждения при раке шейного отдела пищевода изучены недостаточно, так как в настоящее время нет исследований, посвященных генетическим перестройкам приводящих к развитию рака именно в шейном отделе пищевода. Существует несколько генов, нарушение регуляции которых приводит к предраковым заболеваниям и плоскоклеточному раку шейного отдела пищевода. Наиболее часто встречающимися являются аллельные повреждения хромосом 3p,5q,9p,3q,17p,17q,18q и мутации генов p53, RB1, ALDH2, MTHFR, EGR1, CCND1 и cMYC [118, 120, 129, 154, 156].

1.2.2 Этиология и факторы риска

Курение табака и употребление крепкого алкоголя являются доказанными факторами риска развития рака шейного отдела пищевода [23, 119, 156, 174]. Мутации в генах ADH (экспрессия гена отвечает за выработку фермента алкогольной дегидрогеназы) 1В и 2 типа, которые отвечают за метаболизм алкоголя связаны с возникновением и развитием опухолей в верхних отделах пищеварительного и дыхательного тракта [174].

Существуют значительные географические различия в распространенности рака шейного отдела пищевода. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в Иране, Центральной Азии, Монголии, Северном Китае и Восточном побережье Африки, что связано с особенностями питания и окружающей среды. Роль наследственности в настоящее время не установлена [79, 156]. Влияние профессиональных вредностей на развитие рака шейного отдела пищевода оценить сложно, так как он наиболее часто встречается

у низкоквалифицированных рабочих, которые курят и злоупотребляют алкоголем. Воздействие значительных концентраций полициклических ароматических углеводородов ассоциировано с высоким риском развития рака пищевода [33]. Исследования, посвященные изучению влияния вируса папилломы человека на развитие рака шейного отдела пищевода имеют противоречивые результаты. Так географически в регионах с высоким уровнем заболеваемости плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода отмечается и высокая инфицированность населения вирусом папилломы человека (более чем 10% случаев плоскоклеточного рака пищевода связано с вирусом папилломы человека) [93, 94, 170]. При этом наиболее часто определяется 16 и 18 типы вируса [96].

1.2.3 Диагностика и стадирование рака шейного отдела пищевода

При подозрении на рак шейного отдела пищевода первоначальной диагностической опцией является эндоскопическое исследование с выполнением биопсии опухоли. Рекомендации относительно минимального количества биоптатов в разных странах различно, и варьирует от 1 до 8 [62].

Эндоскопическое исследование пищевода является лучшим диагностическим методом для оценки глубины прорастания опухоли в стенку пищевода и состояние регионарных лимфатических узлов, а также может быть комбинирована с тонкоигольной аспирационной биопсией, с последующим цитологическим исследованием материала [35, 69, 91].

Позитронно-эмиссионная томография с 18 фтор-дезоксиглюкозой (18F-FDG-PET-CT) рекомендовано для определения распространения опухоли на окружающие анатомические структуры, лимфатические узлы, а также для обнаружения отдаленных метастазов [91]. Бронхоскопия в сочетании с эндобронхиальным ультразвуковым исследованием и биопсией может быть использована для оценки распространения опухоли на трахею [138].

Большинство случаев рака шейного отдела пищевода диагностируются как местно-распространенный процесс, примерно в 55% процентах случаев это 3 или стадия по классификации TNM AJCC и 27% приходится на 2 стадию [38, 66, 180, 182].

1.2.4 Лечение рака шейного отдела пищевода

Исторически, хирургия являлась стандартом лечения рака шейного отдела пищевода. В основном выполняется фаринго-ларинго-эзофагэктомия. Данный объем хирургического лечения, включающий удаление гортаноглотки и пищевода, оказывающий огромное влияние на качество жизни пациента [47].

Методы реконструкции дефекта пищеводного пути включают в себя использование свободных трансплантатов из тощей кишки [20], подвздошной кишки, подвздошно-ободочного угла [12], толстой кишки, а также биоинженерного трансплантата в виде желудочного стебля (операция по типу gastric pull-up) [34, 84, 85].

Однако, основной проблемой несостоятельности глоточно-желудочного анастомоза при использовании узкого трансплантата из большой кривизны желудка является ишемия дистального фрагмента анастомоза, ввиду анатомического отсутствия необходимых анастомозов между правой и левой желудочно-сальниковыми артериями у 23,5% больных [26].

Однако за последнее десятилетие результаты лечения пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, значительно улучшились, благодаря разработке новых хирургических стратегий, таких как минимально инвазивная хирургия, за счет этого снижение частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений, а также и применение неоадьювантной химиотерапии или химиолучевой терапии [29], однако риски несостоятельности анастомозом ввиду

неполноценного кровоснабжения трансплантата, крайне высоки. Все зависит также от анатомических особенностей и кровоснабжения трансплантата [133].

Также разработаны методы реконструктивно-пластических операций с использованием трансплантата из тощей кишки, желудочного трансплантата, кожно-мышечные лоскуты (из большой грудной и дельтовидной мышц) [36, 70, 83, 105, 155, 169]. Несмотря на эти достижения, хирургическое лечение до сих пор сопровождается большим риском серьезных послеоперационных осложнений и высокой летальностью [50, 51, 109, 147, 167].

С целью увеличения выживаемости качества жизни пациентов с раком шейного отдела пищевода применяют нехирургические методы лечения – лучевую терапию в качестве самостоятельной лечебной опции, либо в сочетании с химиотерапией. Исследовательская группа радиационных онкологов (The Radiation Therapy Oncology Group) сравнила лучевую терапию как самостоятельное лечение и химиолучевую терапию для лечения пациентов с раком грудного отдела пищевода. Было установлено, что использование химиолучевой терапии значительно повышает общую пятилетнюю выживаемость данных пациентов (в группе химиолучевой терапии она составила 26%, а в группе лучевой терапии – 0%) [40].

Хотя данное исследование включало только пациентов с раком грудного отдела пищевода, оно создало основу для нехирургического лечения рака пищевода, в том числе и шейного отдела. Обновление оригинального исследования RTOG-85-01, выполненное Al-Sarraf et al. [145] показал увеличение общей выживаемости при использовании химиолучевой терапии по сравнению с лучевой терапией у пациентов с местно-распространенным раком пищевода [66]. Другое исследование, проведенное на пациентах с раком шейного и верхнего грудного отдела пищевода, показало менее значимые преимущества, чем в исследовании RTOG-85-01, сообщая об общей пятилетней выживаемости составляющей 18,6% у пациентов, получающих химиолучевую терапию [72]. Другие исследования показывают общую пятилетнюю выживаемость пациентов с раком шейного отдела пищевода около 30% [111], которые сравнивали общую

выживаемость после проведенного хирургического лечения (она составляла от 24% до 47%) [106, 109, 153, 167-169]. По сравнению с плоскоклеточным раком головы и шеи другой локализации, выживаемость пациентов с раком шейного отдела пищевода значительно ниже [174], а общая выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком, расположенного в других отделах пищевода составляет около 26% [40].

Химиолучевая терапия часто приводит к токсичным эффектам. Общие токсические эффекты включают в себя дисфагию, дегидратацию, мукозит, эзофагит, дерматит и слабость. Дополнительным токсическим эффектом химиотерапии является подавление функции костного мозга [29, 40, 46, 81, 111, 130, 180, 182]. Более того встречаются и поздние побочные эффекты, такие как стриктуры пищевода и трахео-пищеводный свищ [99, 111, 180].

1.2.5 Системная терапия рака шейного отдела пищевода

Для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи и рака шейного отдела пищевода применяются несколько режимов химиотерапии. Высокодозная химиотерапия цисплатином в дозе 100 мг/м^2 на 1,22 и 43 день проведения лучевой терапии, является лечебной опцией для пациентов с раком шейного отдела пищевода, основана на высоких показателях курабельности, которая наблюдается при лечении пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи [66]. В то же время не существует разницы в общей и безрецидивной выживаемости пациентов при использовании высокодозной химиотерапии цисплатином в сочетании с дистанционной лучевой терапией в дозе 70 Гр и применении низких доз цисплатина в комбинации с 5-фторурацилом или метамицином С в сочетании с лучевой терапией в дозе 54 Гр [66].

Плоскоклеточный рак нижних отделов пищевода лечат с применением цисплатина и 5-фторурацила [98], что является ключевым фактором в лечении

гастроэзофагеального рака [135]. При лечении рака шейного отдела пищевода комбинация цисплатина и 5-фторурацила показала приемлемые показатели выживаемости, однако комбинация данных препаратов приводит к значительному повышению количества побочных эффектов, в сравнении с монотерапией цисплатином. Bleiberg et al. рандомизировали пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода на две группы: первая группа получала цисплатин в дозе 100 мг/м^2 в течении одного дня и 120-часовую инфузию 5-фторурацила в дозе $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сутки}$, а другая – монокимиотерапию цисплатином. Было показано, что применение комбинации препаратов увеличивает общую двухгодичную выживаемость (18% и 9% соответственно), но также приводит к увеличению количества побочных эффектов (16% и 0% смертей, связанных с лечением в группе полихимиотерапии и монокимиотерапии цисплатином соответственно).

Были также изучены и другие режимы химиотерапии в сравнении с режимами, основанными на применении цисплатина. Conroy et al. [59] изучили роль режима FOLFOX: болюсное введение 5-фторурацила в дозе 400 мг/м^2 с последующей 46 часовой инфузией в дозе 1600 мг/м^2 , лейковорин в дозе 200 мг/м^2 и оксалоплатин 85 мг/м^2 у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Они сравнили схему FOLFOX со стандартной терапией цисплатином и 5-фторурацилом, и обнаружили большее количество смертей, связанных с лечением в группе цисплатина (4,5% и 0,7% соответственно), однако общая трехлетняя выживаемость составила 26,9% и 19,9% соответственно.

Ruppert et al. [44] доказали эффективность режима химиотерапии основанного на паклитакселе и карбоплатине, уже применявшегося при лечении рака нижних отделов пищевода как альтернативы стандартной схемы. Van Hagen et al. [139] изучили эффект неoadьювантной химиотерапии с использованием карбоплатина AUC2 и паклитаксела в дозе 50 мг/м^2 в течении 5 недель в сочетании с лучевой терапией (41,4 Гр за 23 фракции) с последующим хирургическим лечением рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода и установили полный патоморфологический ответ опухоли в 49% случаев. Была

только одна связанная с лечением смерть пациента, что говорит о хорошей переносимости данного режима химиотерапии. Общая трехлетняя выживаемость составила 58% по сравнению с пациентами, которые подверглись только хирургическому лечению (44%).

Vlom et al. сравнили две схемы химиолучевой терапии в неoadьювантном режиме: карбоплатин с паклитакселом в сочетании с лучевой терапией в суммарной дозе 41,4 Гр и цисплатин с 5-фторурацилом в сочетании с лучевой терапией в дозе 50,4 Гр. Общая трехлетняя выживаемость составила 57% и 61% соответственно, а количество связанных с лечением смертей составило 1,1% и 4,1% соответственно. Таким образом, низкодозный цисплатин, FOLFOX и карбоплатин с паклитакселом (особенно в сочетании с лучевой терапией в дозе 41,4 Гр) являются альтернативой высокодозной химиотерапии цисплатином [92].

1.2.6 Роль таргетной терапии в лечении рака шейного отдела пищевода

Роль рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR) и таргетной терапии цетуксимабом, применяемой в качестве радиомодификатора при плоскоклеточном раке головы и шеи, не известна по отношению к раку шейного отдела пищевода. Основываясь на результатах исследования SCOPE-1, применение цетуксимаба в сочетании с химиолучевой терапией не рекомендовано из-за высокой токсичности [41]. В тоже время результаты исследования RTOG 0436 [159], сравнивающие общую выживаемость у пациентов пролеченных химиолучевой терапией с применением цетуксимаба и без его применения, а также результаты исследования COG, оценивающие влияние генфитиниба на общую выживаемость пациентов с раком пищевода, прогрессирующие на стандартной химиотерапии [86] не показали увеличения общей выживаемости при добавлении анти-EGFR таргетных препаратов к стандартной химиолучевой терапии.

В противоположность этому Lorenzen et al. [39], провели исследование, результаты которого были опубликованы позже результатов исследования SCOPE-1 и основывались на анализе данных только 62 пациентов. При этом, при добавлении цетуксимаба к стандартной схеме химиотерапии контроль над заболеванием достигался в 75%, а при использовании стандартной химиотерапии только в 57% случаев. Также обнаружены и различия в общей выживаемости, которая составила 9,5 и 5,5 месяцев соответственно. На основании полученных данных, авторы рекомендовали добавление цетуксимаба к стандартной схеме химиотерапии при распространенном и метастатическом плоскоклеточном раке пищевода. Также следует отметить, что досрочно закрыто исследование 3 фазы REAL 3 из-за низкой эффективности препарата [71]. Эти данные позволяют нам сделать вывод о том, что применение цетуксимаба не рекомендовано у пациентов с раком шейного отдела пищевода.

1.2.7 Режимы лучевой терапии

Стандартом лечения пациентов с раком пищевода является использование лучевой терапии в суммарной дозе 50,4 Гр с одновременной химиотерапией. В случае рака шейного отдела пищевода существует тенденция к повышению суммарной дозы до 60-70 Гр на область первичной опухоли и примерно 40-45 Гр на область регионарных лимфатических узлов, что аналогично при местно распространенном плоскоклеточном раке головы и шеи [49]. Рандомизированное исследование 3 фазы INT-0123/RTOG 94-05 изучало влияние увеличения дозы лучевой терапии в комбинации с химиотерапией с 50,4 до 64,8 Гр при лечении рака пищевода всех локализаций [98], при этом не было отмечено увеличения выживаемости и местно-регионарного контроля заболевания при повышении дозы. В случае рака шейного отдела пищевода сохраняется тенденция к повышению дозы со стандартной лучевой терапии 50,4 Гр до 66-70 Гр [45, 46, 57,

180, 182]. Из ретроспективных исследований имеется указание на то, что повышение дозы лучевой терапии могут ассоциироваться с улучшением результатов лечения рака пищевода. Zhang et al. [64] сравнивали выживаемость и локальный контроль заболевания у пациентов с раком пищевода 2-3 стадии, получающих лучевую терапию в дозе до 51 Гр и свыше 51 Гр, положительную корреляцию между повышением дозы лучевой терапии, выживаемостью и локальным контролем заболевания. Сопоставимые результаты были получены Sun et al. [61]. С другой стороны, Huang et al. [66], пришли к выводу что использование традиционного фракционирования 70 Гр., а не гипофракционирования 54 Гр, добавление профилактической дозы облучения на лимфатические узлы и отклонения от стандартной химиотерапии не улучшают результаты пациентов с раком шейного отдела пищевода. В настоящее время продолжается исследование ARTDECO, целью которого является выявить различие в локальном контроле опухоли, выживаемости и количестве токсичных эффектов 3 и 4 степени у пациентов с неоперабельным раком пищевода получающих химиолучевую терапию в суммарной дозе 61,6 Гр в сочетании с карбоплатином и паклитакселом и в суммарной дозе 50,4 Гр [149]. Подведение адекватной дозы лучевой терапии к опухоли проблематично, из-за тесного прилегания к шейному отделу пищевода жизненно-важных структур, таких как спинной мозг и легкие. Современные методики лучевой терапии такие как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и одномоментным повышением интенсивности (SIB), которые позволяют менять интенсивность облучения в процессе лечения, позволяют доставить радикальную дозу облучения на опухоль, при этом минимизировать повреждение окружающих структур. Исследования подтверждают, что данные технологии могут быть полезны при лечении рака шейного отдела пищевода [65, 49, 130]. Объемно-модулированная терапия арками также позволяет добиться максимальной эффективности лучевой терапии [27, 28]. В настоящее время не достигнуто соглашение относительно избирательного облучения лимфатических узлов. Согласно некоторым авторам, избирательное облучение лимфатических узлов значительно не влияет на общую

выживаемость, но при этом снижает вероятность прогрессирования процесса в шейных лимфатических узлах [75, 81, 179] в то время как другие исследования рекомендуют облучение шейных и верхних медиастинальных лимфатических узлов [53, 68]. Пациентам, которым не проводилось облучение лимфатических узлов с большей вероятностью может потребоваться спасительное лечение, чем тем, которые его получили. Однако в этом случае, количество серьезных токсических эффектов встречается более часто из-за большего поля облучения тканей [81, 100]. В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций, говорящих о необходимости облучения паратрахеальных лимфатических узлов, несмотря на то, что лимфоотток от шейного отдела пищевода осуществляется в паратрахеальные лимфатические узлы, и у пациентов с раком шейного отдела пищевода в 43% случаях имеется их метастатическое поражение [113].

1.2.8 Локальный контроль заболевания и выживаемость

Локальный контроль заболевания зависит главным образом от глубины инвазии опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов и типа лечения [40, 44, 54, 66, 81, 182]. Частота местно-регионарного рецидива при раке шейного отдела пищевода на фоне химиолучевой терапии составляет от 13,7% до 42% и развивается от 0 до 8,7 лет [66, 75, 81] на фоне только лучевой терапии данные показатели составляют от 51% до 74,1% и развиваются от 0 до 4 лет [179, 182]. При изолированном хирургическом лечении данные показатели составляют от 15,6% до 48,6% и появляются от 0 до 15 лет [105, 106, 109, 167].

Отсутствие достигнутого локального контроля заболевания является важным прогностическим фактором. Uno et al. [54] определили, что при прогрессировании рака шейного отдела пищевода, выявленное при эндоскопическом исследовании, выживаемость не превышает 20 месяцев, по сравнению с 60% двухгодичной выживаемостью и 40% пятилетней

выживаемостью у пациентов, у которых был достигнут локальный контроль заболевания. Лечение локальных рецидивов осуществляется спасительным хирургическим лечением, которая сопровождается высоким риском осложнений, однако является единственным шансом для продления жизни пациентов [160]. При невозможности спасительного хирургического лечения, следует рассмотреть вопрос о паллиативном лечении.

Выживаемость пациентов с раком шейного отдела пищевода остается низкой, что связано с поздней диагностикой, сопутствующей патологией, анатомическими особенностями, предрасполагающим к быстрому росту опухоли и склонностью к метастазированию. Также встречаются синхронные и метасинхронные опухоли в 12% и 30% случаях соответственно. Yamada et al. (2006) [182], выявили, что наиболее важными факторами, оказывающими влияние на выживаемость, является общий соматический статус и протяженность опухоли (больше 6 сантиметров или меньше).

При планировании данной работы было понятно, что может объединить группы пациентов в одну с местно-распространенным злокачественным процессом опухоли гортани и шейного отдела пищевода, учитывая тот факт, что лечение данной категории сопровождается чаще всего уродующими и калечащими методами лечения, учитывая близко расположенные жизненно важные структуры. Именно это и явилось причиной поиска современных методов лечения в данной категории пациентов, близкой между собой с учетом расположения первичной опухоли. Таким образом, актуальность данной темы продиктована также несовершенством на сегодняшний день существующих возможностей и стандартов лечения данной категории пациентов с местно-распространенным раком в области гортани и шейного отдела пищевода. Проблема лечения и ведения пациентов с местно-распространенным злокачественным опухолевым процессом в данной зоне имеет свои особенности. Сложность формирования стандартов лечения данной категории пациентов заключается в анатомической близости всех жизненно важных органов в области шеи, магистральных сосудов шеи. При расположении первичного очага в области

шейного отдела пищевода, редко когда пациенты обращаются за помощью при первой стадии, чаще всего это происходит в запущенных случаях. При таком распространении, приходится определять возможность вообще какого-либо лечения, поскольку распространение возможно и на магистральные сосуды шеи. Тяжелая ситуация обстоит с пациентами при обращении к врачам уже с распадающимися опухолями гортани и шейного отдела пищевода, когда чаще всего вообще невозможно начать какое либо лечение, в такой ситуации возникает необходимость перед лечением создать все условия для начала лечения в виде привентивной трахеостомы или гастростомы. Наряду с лечением такой категории пациентов остро стоит и проблема в восстановлении и реабилитации. Пациенты с местно-распространенным раком гортани, шейного отдела пищевода по сути отдельная проблемная группа из опухолей головы и шеи, а такая редкая локализация, как местно-распространенный рак шейного отдела трахеи, особенности лечения этой категории, диктуют на сегодняшний день необходимость искать возможности новых методов лечения без потери органа и возможности пациентам находится полноценными в обществе, не испытывая трудностей в общении и способности полноценного питания естественным способом. Данная работа направлена на поиск новых органосохраняющих методов лечения в плане комбинированного и комплексного лечения данной категории пациентов.

Глава 2
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ
И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Материалом для настоящего исследования послужили ретроспективные данные пациентов с установленным, морфологически подтвержденным злокачественным местно-распространенными процессом в области гортани, шейного отдела пищевода, трахеи. Изучены амбулаторные карты и истории болезни более 800 пациентов. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 1986 года по 2018 года. Из них 257 человек были включены в исследуемую группу. Из них пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани pT3-4N0-3M0-1 составило 160 человек, со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода T1-4N0-3M0-1 – 97 человек

Сведения о пациентах были получены из историй болезни, амбулаторных карт, гистологических заключений, стандартных протоколов исследования операционного препарата и анкет, заполняемых на всех больных с данными заболеваниями. Протоколы вырезки гистологического материала заполнялись патологоанатомом совместно с хирургом. В работе проведен анализ данных выполненных оперативных вмешательств, анализ полученных данных химиолучевого лечения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с верифицированной злокачественной местно-распространенной опухолью гортани, злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.
2. Возраст от 18 до 75 лет.
3. Отсутствие беременности и периода лактации.
4. Стадия заболевания по T3-T4N0-3M0-1 рака гортани и со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода T3-4N0-3M0-1 (TNM 7).

Четвертый пункт в критериях включения в исследование, а именно стадия заболевания, заполнялся с учетом данных анамнеза, поскольку часть пациентов к нам при обращении имели уже местно-распространенный процесс, а часть пациентов получала лечение ранее в других стационарах.

Ниже представлена схема: дизайн научной работы, в которой описано какие нозологические формы местно-распространенной злокачественной опухоли в области шеи были включены, их гистологическая форма и локализация (рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема-дизайн исследовательской работы, характеристика общей группы нозологических форм

На рисунке 2 представлена схема деления на 3 группы каждой из двух анализируемых локализаций, всего представлено 6 групп каждой из локализации и конечные точки исследования.



Рисунок 2 – Дизайн исследования и описание деления на группы

2.1 Клинико-рентгенологические методы исследования.

Характеристика методов лучевой диагностики

Все пациенты, которые были включены в данное исследование, имели подтвержденный гистологически верифицированный диагноз. Всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) либо магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием зон первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, а также отдаленных органов – легких, брюшной полости, ультразвуковая диагностика мягких тканей шеи, регионарного лимфатического аппарата и брюшной полости. Учитывая данные жалоб пациентов, клинического осмотра, лабораторных методов исследования, данных МРТ и КТ, а также данных фиброларинготрахеобронхоскопии, результатов гистологического исследования, данных иммуногистохимического исследования, а в ряде случаев молекулярно-генетического исследования, у пациентов

установлен диагноз и произведено стадирование с учетом и согласно классификации TNM 7 пересмотра Американского объединенного комитета по раку (AJCC) 2010 г. [104].

При обращении пациентов производился тщательный осмотр, пальпация всех зон периферических лимфатических узлов. Все назначенные исследования выполнялись до начала основного лечения. Обязательным являлось определение необходимости выполнения превентивной трахеостомии и гастростомии до начала основного лечения.

В процессе лечения оценкой эффекта от проводимого лечения являлось один из методов – выполнение рентгеноконтрастного исследования пищевода. На рисунке 3 представлена рентгенограмма пациента, с очертаниями рака шейного отдела пищевода.

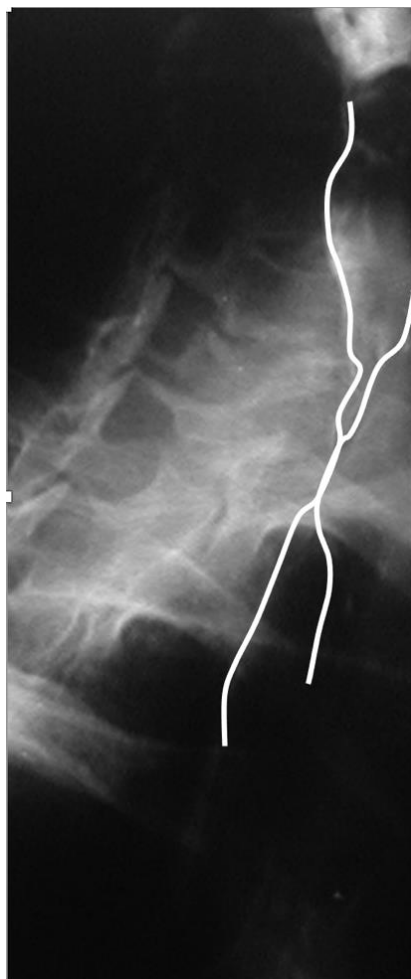


Рисунок 3 – Рентгеноконтрастное исследование пищевода препаратом бария

Задержка контраста – супрастенотическое расширение над опухолью. Использовался аппарат Italray Clinodigit Compact. Пациент, стоя в рентген-кабинете во время рентгеноскопии проглатывал по команде единичными глотками контрастный препарат на основе суспензии сульфата бария («БАР-ВИПС»), объемом контраста в среднем – 100-150 мл. Наряду с аналогами бария применялся водорастворимый контраст «Омнипак», «Урографин 76%». Исследование последовательно выполнялись в прямой, в двух косых и боковой проекциях.

Компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) зон первичного опухоли и регионарного метастазирования, с целью определения дальнейшей тактики. Спиральная компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выполнялась на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе Brilliance (Philips), с толщиной среза 1,5 мм («Ультравист» 80 мл со скоростью 3 мл в секунду).

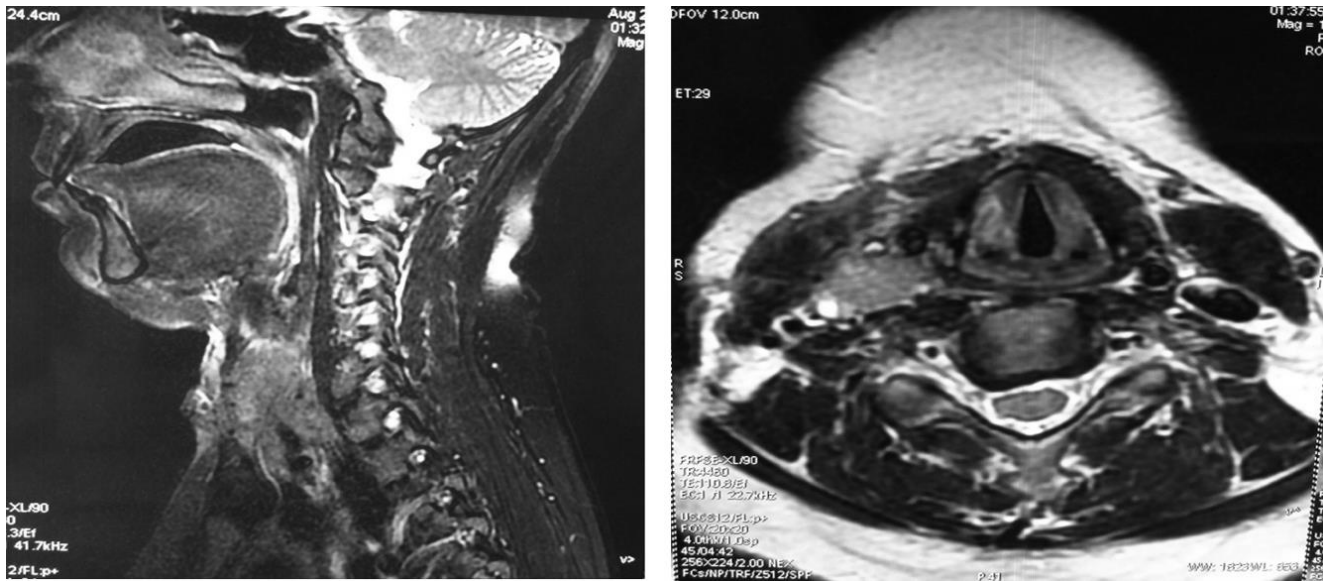
Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием выполнялась на аппарате с индукцией 1.5 Тесла для определения степени распространения опухолевого процесса первичной опухоли и степени регионарного метастазирования, оценивались регионарные лимфатические коллекторы.

С 2013 года МРТ исследование по настоящее время в институте онкологии им. Н.Н. Петрова нами используется у пациентов в диагностике опухолевого распространения и оценке эффекта значительно чаще, считается приоритетный методом, учитывая лучшую визуализацию структур гортани и шейного отдела пищевода, в сравнении с КТ-диагностикой мягких тканей шеи, учитывая накопленный опыт. Также это имеет значение в оценке лучевой нагрузки, учитывая необходимость проводить оценку эффекта от проведенного лечения поэтапно в короткие промежутки времени между этапами лечения.

При оценке лимфатических узлов и распространении опухоли на зону мягких тканей шеи и щитовидной железы также стандартным и обязательным методом исследования является УЗИ диагностика, визуализация по МРТ

предполагает выявить степень местного распространения на соседние структуры. Также данный вид исследования позволяет сопоставить данные эндоскопии и МРТ для планирования объема хирургического вмешательства и оценки эффекта от лечения.

Ниже представлены рисунке 4 – четкая визуализации структур по данным МРТ мягких тканей шеи с контрастированием.



А – аксиальная проекция;

Б – сагитальная проекция.

Рисунок 4 – МРТ мягких тканей шеи с контрастированием.

Рак гортани с прорастанием в щитовидной железу и начальные отделы трахеи

Ниже представлены МР-сканы пациентки с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода (рисунок 5). Визуализация по данным МР значительно превышает другие методы исследования мягких тканей шеи в данной нозологии.

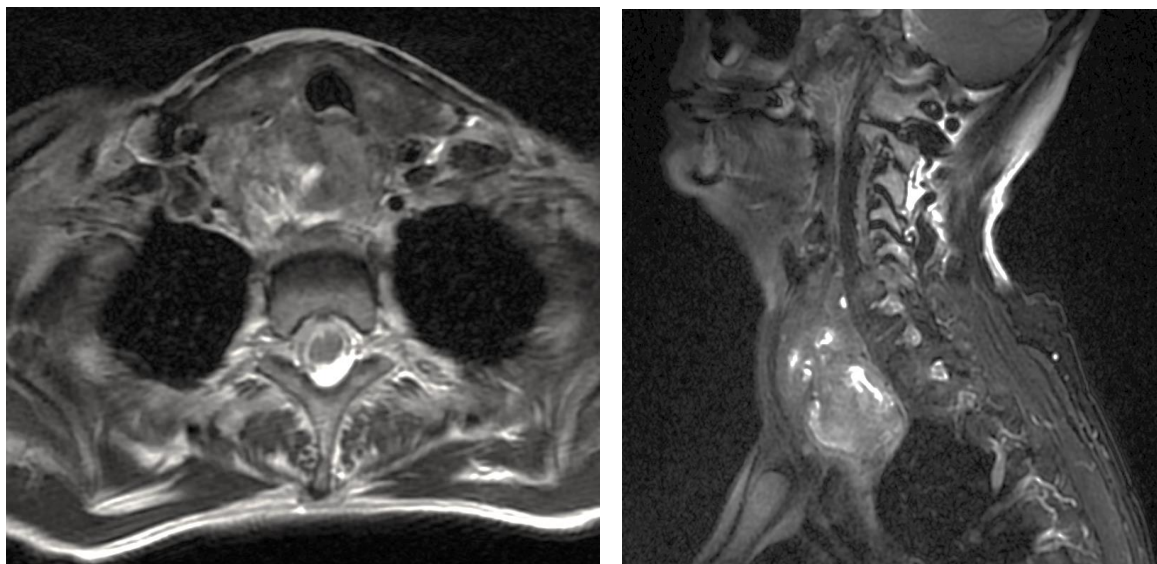


Рисунок 5 – МРТ мягких тканей шеи в аксиальном и сагитальном скане пациента с раком шейного отдела пищевода

В процессе анализа полученных данных оценивались следующие параметры: локализация первичной опухоли, местное распространение опухоли по отношению к магистральным сосудам, соседним структурам, органам, протяженность опухолевого процесса, распространение на гортань, гортаноглотку. Очень важным в оценке степени распространения опухолевого процесса именно верхняя граница опухоли относительно хрящей гортани, а в частности именно в отношении перстневидного хряща, от нижнего его края.

Далее будут представлены данные относительно верхней границы опухоли и созданный алгоритм лечения. В отношении лимфатического коллектора, производилась точная оценка всех зон регионарного метастазирования по Robbins et al. (2008) (таблица 1). Аналогичная оценка первичной опухоли и групп регионарного метастазирования выполнялась на аппарате КТ с внутривенным контрастированием, оценивались те же параметры, наличие или отсутствие метастазов и распространенность относительно соседних структур.

Наиболее достоверным методом исследования метастазов в регионарных лимфатических узлах является метод ультразвуковой диагностики, который выполнялся на аппарате Hitachi Hi Vision 900, Aloka Prosound, General Electric Voluson 730 (рисунок 6). Оценивалась эхогенность лимфатических узлов,

структура, размеры, контуры, питающие сосуды, замещение нормальной ткани лимфатического узла патологической тканью, выход за пределы капсулы узла, относительно ниже представленной таблицы, каждая группа лимфатических узлов была маркирована оценена.

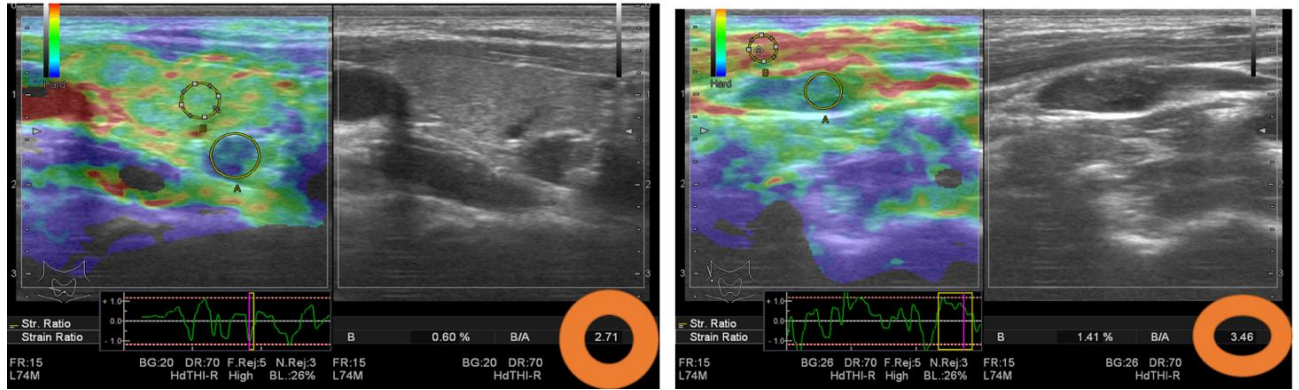


Рисунок 6 – Метастатическое поражение лимфатических узлов

В последние годы использовался также режим контрастного усиления препаратом Соновью (препарат на основе серы). Препарат вводится внутривенно, выявлено что контрастные вещества (КВ) являются наиболее чувствительными для обнаружения перфузии лимфатических узлов. Использовался препарата 2,4 мл Соновью (он позволяет рассчитать перфузию при выявлении плато) при низкой акустической мощности (механический индекс от 0,06-0,08). Оценка движения контрастов и направление его накопления является важным критерием в характеристике патологии лимфатических узлов (рисунок 7).

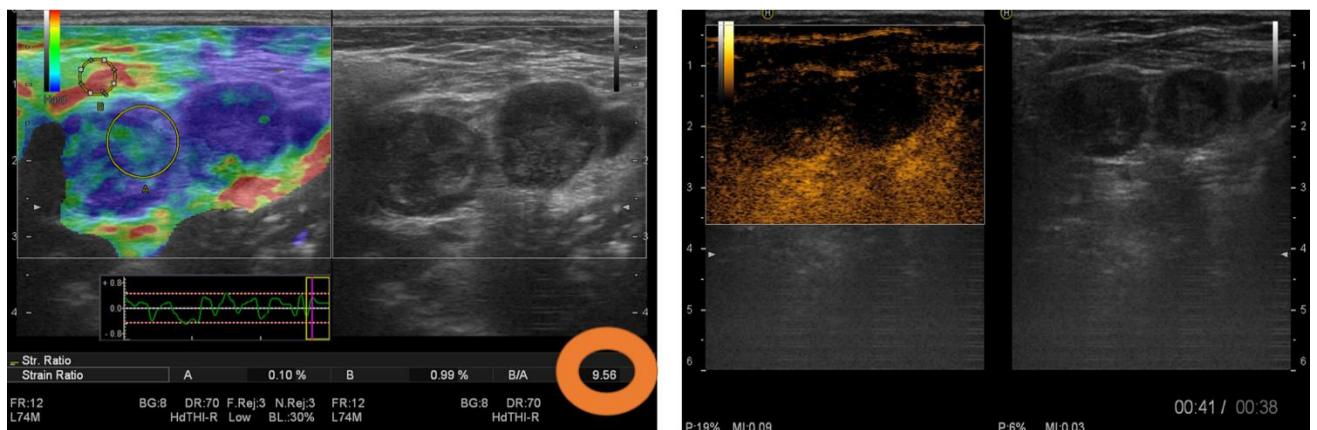


Рисунок 7 – Метастатическое поражение лимфатических узлов при плоскоклеточном раке гортани. Эластография + контрастное усиление (КУ) – УЗИ

Использование метода компрессионной эластографии позволило с высокой точностью определить патологических изменений в лимфатических узлах, на рисунке 8 представлены возможности данного исследования.

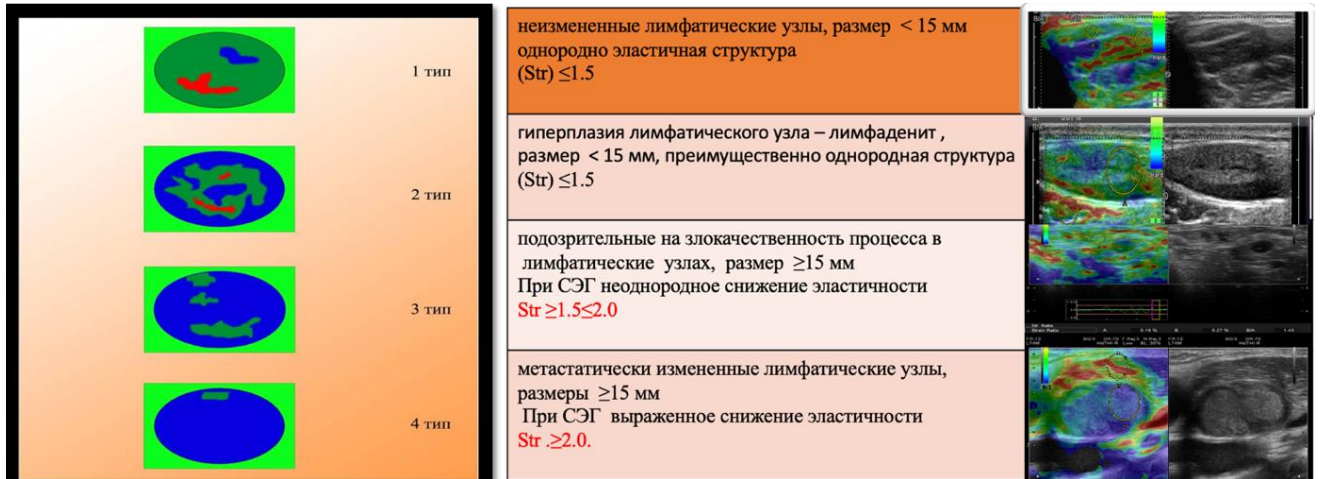


Рисунок 8 – Компрессионная эластография.

Паттерны эластографических изображений характерных для изменений в лимфатических узлах (по Madoka K., Furukawa et al., 2007)

2.2 Характеристика групп регионарного метастазирования

Оценка групп регионарного распространения представлена ниже в таблице 1, а также топографическое описание каждой из лимфатических групп, представлен перевод с английского на русский AJCC 7.

Таблица 1 – Границы уровней лимфатических узлов шеи (Robbins et al., 2008).
Анатомические структуры, определяющие границы уровней и подуровней шеи

Уровень границы	Верхняя	Нижняя	Передняя (медиальная)	Задняя (латеральная)
IA	Симфиз нижней челюсти	Тело подъязычной кости	Переднее брюшко контрлатеральной двубрюшной мышцы	Переднее брюшко ипсилатеральной двубрюшной мышцы
IB	Тело нижней челюсти	Заднее брюшко двубрюшной мышцы	Переднее брюшко двубрюшной мышцы	Шило-подъязычная мышца
IIA	Основание черепа	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей тела подъязычной кости	Шило-подъязычная мышца	Вертикальная плоскость определяется добавочным спинным нервом
IIB	Основание черепа	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей тела подъязычной кости	Вертикальная плоскость определяется добавочным спинным нервом	Латеральная граница грудино-ключично-сосцевидной мышцы

Продолжение таблицы 1

Уровень границы	Верхняя	Нижняя	Передняя (медиальная)	Задняя (латеральная)
III	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей тела подъязычной кости	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей перстневидного хряща	Латеральная граница грудино-подъязычной мышцы	Латеральная граница грудино-ключично-сосцевидной (мышцы) или чувствительные ветви шейного сплетения
IV	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей перстневидного хряща	Ключица	Латеральная граница грудино-подъязычной мышцы	Латеральная граница грудино-ключично-сосцевидной (мышцы) или чувствительные ветви шейного сплетения
VA	Верхушка конвергенции грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышцы	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей перстневидного хряща	Задняя граница грудино-ключично-сосцевидной (мышцы) или чувствительные ветви шейного сплетения	Передняя граница трапециевидной мышцы

Продолжение таблицы 1

Уровень границы	Верхняя	Нижняя	Передняя (медиальная)	Задняя (латеральная)
VВ	Горизонтальная плоскость проведенная по нижней границей перстневидного хряща	Ключица	Задняя граница грудинно-ключично-сосцевидной мышцы	Передняя граница трапецевидной мышцы
VI	Подъязычная кость	Надгрудинная вырезка	Общая сонная артерия	Общая сонная артерия
VII	Надгрудинная вырезка	Безымянная артерия	Грудина	Трахея, пищевод и предпозвоночная фасция

2.3 Эндоскопические методы исследования

При выполнении эндоскопического исследования использовались стойки «EVIS EXERA II CV-180 фирмы «Olympus». Все виды эндоскопического исследования проводились либо под местной анестезией 10% лидокаин-аэрозоль 2-3 дозы, либо под наркозом. При фиброларингобронхоскопии оценивалась и тотально исследовались следующие характеристики первичной опухоли: локализация, размер опухоли в трех измерениях, удаленность от срединной линии шеи, глубина инвазии и распространение на соседние структуры, структуры гортани, кольца трахеи в шейном отделе по отношению к опухоли, оценивалась

слизистая и наличие инвазии или сдавления извне, также протяженность опухолевого процесса и наличие повреждения соседних структур. Выполнялась биопсия опухоли при помощи специальных биопсийных щипцов, размером браншей 5 мм. При наличии инвазии стенки трахеи или гортани, выполнялась биопсия опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХИ) исследованием. Аналогично проводилась Фарингоэзофагогастроскопия использовался аппарат эндоскопической ультразвуковой системы EUS Exera EU-M160 фирмы «Olympus», при котором оценивалась протяженность опухоли, границы опухоли относительно передних резцов, на каком удалении от них находилась опухоль, степень инвазии, добавлялся эндосонографический компонент ультразвуковой эндоскоп GF-UM160 и оценивалась глубина инвазия опухоли в области шейного отдела пищевода или глотки, а также сдавление и распространение извне, выполнялась биопсия опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Ниже на рисунке 9 представлено эндосонографическое фото рака шейного отдела пищевода с переходом в верхнегрудной отдел с использованием эндоскопической ультразвуковой системы EUS Exera EU-M160 фирмы «Olympus».

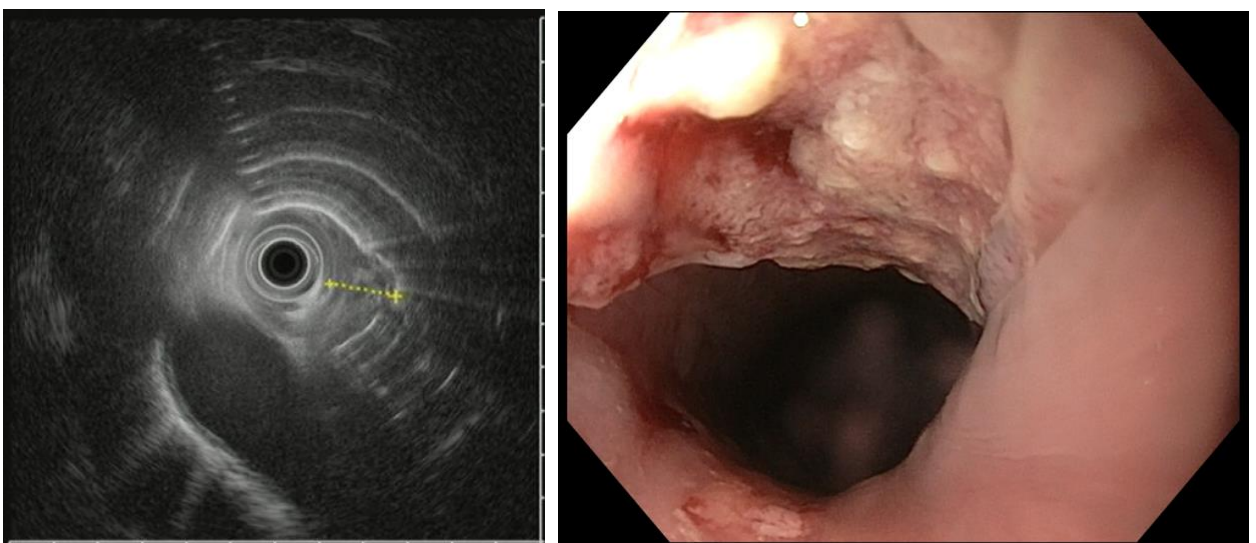


Рисунок 9 – Эзофагогастроскопия и Эндосонография (EUS)
рака шейного отдела пищевода

2.4 Патоморфологические методы исследования

Исследование биоптата выполнялось всем пациентам, включенным в исследование, а также части больных выполнено исследование и лимфатических узлов. Производился забор биоптата в количестве 3-5 фрагментов опухоли, либо при трепан-биопсии при помощи аппарата Braun с толщиной иглы 18G/25cm, далее все погружалось в 10% забуференный раствор формалина. Готовились парафиновые блоки, выполнялось исследование по парафиновым срезам, толщина срезов составляла 3-4 мкм, после окраски гематоксилин-эозином.

Исследование производилось первичной опухоли (биоптат) при эндоскопическом заборе, при трепан-биопсии, как указано было ранее, а также оценивалась опухолевая ткань после химиолучевой терапии или химиотерапии, производилась оценка эффекта от проведенного лечения.

Исследовался лечебный патоморфоз опухоли по T.T. Wu et al. (2007), оценивалось наличие опухолевых клеток в первичной опухоли или лимфатических узлах, эффект оценивался степенью лечебного патоморфоза опухоли. Также выполнялось иммуногистохимическое исследование, которое заключалось в установлении гистологического типа опухоли, а также определение: PDL1, p16, p53, ki67

2.5 Основные виды полученного лечения пациентов

В плане комбинированного лечения с плоскоклеточным раком гортани и шейного отдела пищевода, все пациенты получали химиотерапию, основные виды препаратов являлись платиносодержащие, таксаны, а также 5-фторурацил, капецитабин, доцетаксел, гемцитабин у некоторых групп пациентов. При контакте с родственниками пациентами и впоследствии нами было выявлено, что

небольшая часть пациентов получала таргетную терапию Цетуксимабом и в последние годы иммунотерапию. Оценить эффект у данной категории пациентов было невозможно из-за отсутствия четких данных и очень короткого приема данных препаратов, не влияющих на прогноз данной группы.

Пациенты с местно-распространенным раком гортани подвергались все трем основным методам лечения: химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение с одномоментной реконструкцией дефекта и голосовым протезированием одномоментно либо отсроченно.

Часть пациентов с опухолью шейного отдела пищевода с переходом на верхнегрудной подвергались брахитерапии (БТ), а также дистанционной химиолучевой терапии.

2.6 Метод аргоноплазменной реканализации просвета пищевода

Аргоноплазменная реканализация (АПР) была выполнена части больным, учитывая рост опухоли в просвет пищевода, нарастающую дисфагию, кровоточивость. Что позволило в короткие сроки начать основное лечение и осуществить в некоторых случаях прием пищи, ниже представлен на рисунке 10 представлены этапы выполнения АПР.

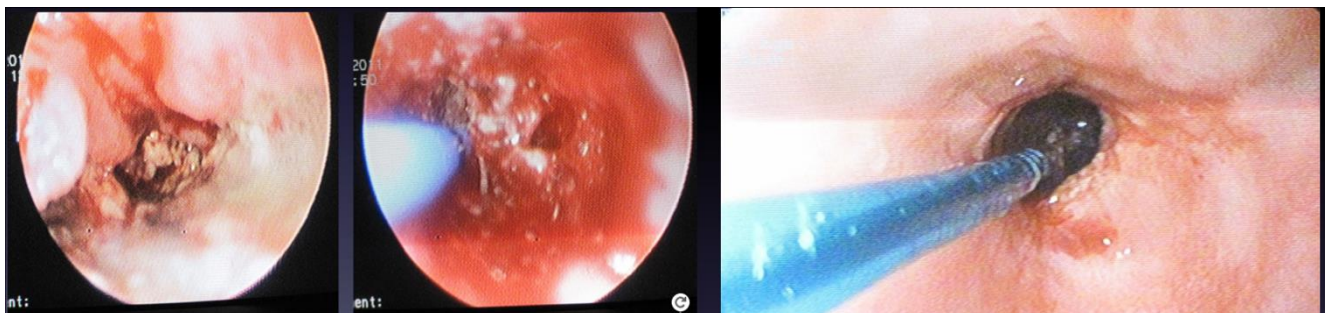


Рисунок 10 – Аргоноплазменная реканализация пищевода, этапы операции

Для реканализации использован блок контроля и управления аргонопитанием – АРС 300, высокочастотного генератора ИСС 300 и гибкого зонда, обеспечивающего передачу энергии к коагулируемой поверхности (рисунок 10). При выполнении мощность тока – 60-70 Вт; продолжительность каждой аппликации – не более 5 с, скорость подачи аргона не более 2,2 литров в минуту. Выполнялось 3-5 процедур приблизительно. Процедура проводилась под анестезией, за полчаса о выполнения АПР пациенту вводился 0,5 мл 0,1% раствор атропина.

2.7 Методика КТ-планирования лучевой терапии

Тем не менее основным видом лечения при раке шейного отдела пищевода является химиолучевая терапия в подавляющем большинстве, учитывая ожидаемый ответ на проводимое лечение до полного регресса опухоли с платиносодержащими препаратами в комбинации с лучевым компонентом. В нашем исследовании сравнены все основные методы лечения между собой и дана статистическая оценка данным.

Проводилось предварительное планирование зон облучения совместно с КТ и МРТ специалистами и медицинскими физиками, далее проводилось облучение первичной опухоли пищевода и гортани и зон регионарного метастазирования. Медицинский физик вместе с врачом-радиологом на каждом КТ-скане оконтуривает первичную опухоль (рисунок 11) с зонами регионарного метастазирования, при этом добавляется по 0.5 см, чтобы учесть микроскопическую инвазию.

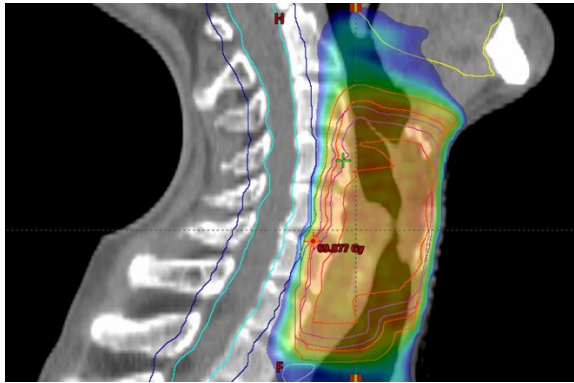


Рисунок 11 – КТ-скан мягких тканей шеи. Оконтурирование зоны опухоли

К полученному клиническому объему опухоли с помощью системы планирования на каждом скане добавляется заданный врачом отступ, с учетом подвижности опухоли при дыхании и погрешности 1,0-1,5 см обычно и это является планируемым объемом облучения. Затем физики и радиологи проводят проверку и виртуально планируют луч на первичный очаг и регионарные группы лимфатических узлов. Так происходит планирование пациента на лучевую терапию.

Ниже на рисунках 12, 13 представлены маски, изготовленные специально для лечения пациентов с злокачественными опухолями гортаноглотки и шейного отдела пищевода. Представлена компьютерная топометрия опухолей и фиксация при помощи специально изготовленных индивидуальных масок.

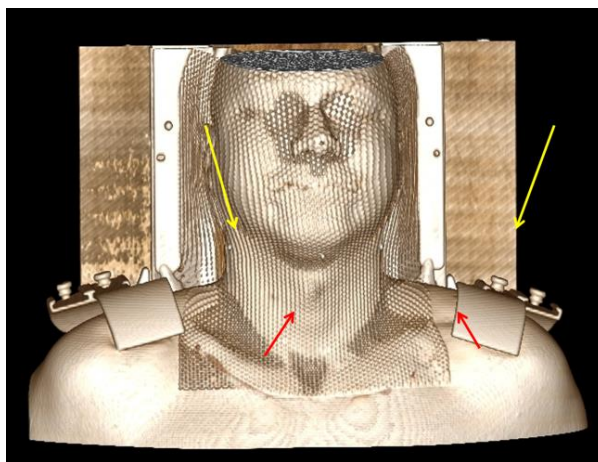


Рисунок 12 – Компьютерная топометрия.

При планировании лечения пациентов с опухолью гортани

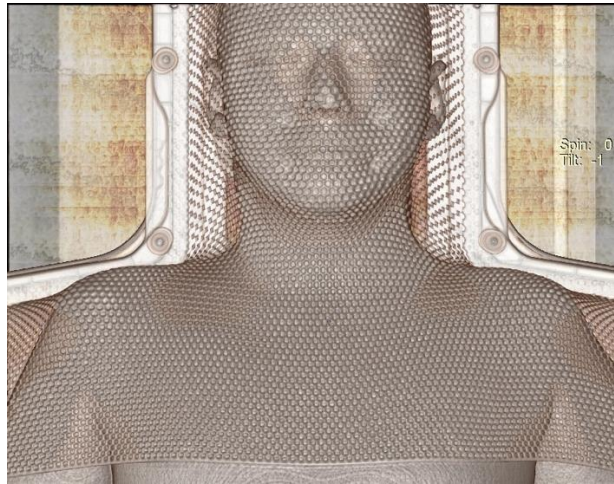


Рисунок 13 – Компьютерная топометрия. При планировании лечения пациентов с опухолью шейного отдела пищевода

В запланированный облучаемый план включались непосредственно первичный очаг опухоли пищевода с прилежащими, визуально неизменными стенками на расстоянии 4-5 см от края опухоли и шейные лимфатические узлы. Методика облучения заключалась непосредственно с двух встречных переднезадних полей, сама ширина стандартных полей облучения составляла 6-8 см в целом.

2.8 Характеристика методов лучевой терапии

Брахитерапия проводилась в группе пациентов с плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода с распространением на верхнегрудной отдел пищевода.

Основным преимуществом брахитерапии является сама методика с шагающим источником. Аппарат «Микроселектрон» (рисунок 14) успешно применялся в лечении пациентов с шейным отделом пищевода с распространением на верхне-грудной отдел пищевода с введением источника высокой мощности дозы. Внутрисветное лечение позволило подвести источник облучения непосредственно к очагу опухоли.



Рисунок 14 – Аппарат MicroSelectron для брахитерапии фирмы «Nucletron»

Дистанционная лучевая терапия до 2013 г. проводилась на линейном ускорителе электронов ЛУЭВ-15 М1(Ех 15 МэВ), а с 2013 года лечение проводилось на аппаратах – линейных ускорителях: Varian Novalis, TrueBeam SN3154 Ех=6 мэВ, Clinac (рисунок 15). Брахитерапия проводилась пациентам с раком шейного отдела пищевода при распространении опухоли на часть верхне-грудного отдела на аппарате MicroSelectron.

Стандартно дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) выполнялась в следующих дозах: на шейный отдел пищевода, на гортань 66-70 Гр, на регионарные лимфатические узлы в профилактических целях (без подтвержденных метастазов) 50 Гр, при наличии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов – 60-68 Гр, на ложе исходной опухоли после удаления облучение в дозе 60 Гр.



Рисунок 15 – Оборудованное помещение для проведения лучевой терапии

2.9 Методика планирования химиолучевой терапии

Чаще всего, учитывая степень распространения опухолевого процесса и регионарного метастазирования, план лечения начинается с двух-четырех вводных циклов платиносодержащих схем в комбинации с доцетакселом и 5-фторурацилом. А далее выполняется оценка эффекта от проведенной химиотерапии по данным МРТ/КТ исследований первичной опухоли, таргетных очагов. Затем решается вопрос о дополнительных циклах 3-4 цикла химиотерапии, все зависит от регресса опухоли и регионарных лимфатических узлов, и опухолевой заинтересованности магистральных сосудов.

Дистанционная лучевая терапия сопровождалась химиотерапией с платиносодержащими препаратами и 5-фторурацилом в редуцированных дозах на 25%, учитывая предполагаемые возможные осложнения в виду мукозитов. Проводилось 2 цикла химиотерапии с интервалом 21-28 дней или еженедельное введение препарата на период проведения ДЛТ. Далее проводилась оценка

эффекта от проводимого лечения посредством МРТ мягких тканей шеи с контрастированием/ КТ мягких тканей шеи с контрастированием с решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. В целом химиотерапия в плане лечения проводилась 6-8 циклов, в неадыювантном и адыювантном режиме. В последующем пациенты находились под динамическим наблюдением при полном регрессе первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов. При возникновении рецидива опухоли решался вопрос о калечащей операции, чаще всего, либо о лекарственной терапии при невозможности выполнения хирургического лечения или отказе пациента от нее.

2.10 Методика сопутствующей, сопроводительной терапии

В процессе химиолучевой терапии у пациентов наблюдались осложнения от лечения и от болезни в грибкового поражения слизистых – мукозитов. Самым главным в лечении этой категории пациентов явилось предупреждение и лечение в процессе химиолучевой терапии – поддерживающую терапию: противогрибковую, противоязвенную и нутритивную поддержку. В отсутствие поддерживающей терапии у пациентов могли возникать фатальные осложнения, которые требовали специального лечения и прерывания основного этапа лечения, что является крайне нежелательным у данных больных.

Лечению и профилактике мукозитов уделялось очень большое значение. При принятии решения о варианте вмешательства и целесообразности применения того или иного метода лечения при мукозитах, производилась оценка степени тяжести данного патологического состояния у конкретного пациента, которая определяется возможностью пациентов говорить и принимать пищу через рот.

Все мероприятия направлены на повышение переносимости пациентами проводимого противоопухолевого лечения и снижения риска осложнений,

связанных с лечением. В нашей работе мы провели тщательный анализ данных, проанализировали обзор литературы. И приняли тактику лечения мукозитов с профилактики, начиная уже после 20-30 Гр, а ряда пациентов и раньше. Ниже на рисунке 16 представлены осложнения, которые возникали в процессе химиолучевой терапии, поражение слизистых и кожных покровов. Практически все пациенты находились под тщательным контролем психолога в стационаре, поскольку лечение длительное и тяжелое, сопровождающееся рядом осложнений, требующих постоянно лечения и коррекции.



Рисунок 16 – Лучевое поражение слизистых оболочек и кожи

2.11 Методика хирургического вмешательства

Хирургическое лечение у пациентов заключалось в лечении и выполнении объема хирургического вмешательства на первичной опухоли на регионарном лимфатическом аппарате.

В плане хирургического вмешательства первичной опухоли выполнены операции в объеме: расширенная Ларингэктомия с резекцией глотки, Ларингофарингоэктомия, удаление органокомплекса с одномоментной реконструкцией дефекта пищеварительного пути желудком, с формированием орогастрального анастомоза; реконструкция тонкой кишкой с микрохирургическим анастомозом между сосудами кишки и сосудами в области

шеи, чаще всего лицевые артерия и вена; также реконструкция дефекта перемещением кожно-мышечных лоскутов на сосудистой ножке (получен патент на изобретение № 261082 «Способ пластики дефекта глотки»), либо отсроченной реконструкцией дефекта после завершения основных этапов лечения в плане комбинированного лечения. У части больных выполнены операции с транстрахеальным доступом (получен патент на изобретение № 2480162), когда формировались два анастомоза – межтрахеальный и орогастральный, либо выполнялась реконструкция дефекта при помощи желудочного трансплантата (узкого желудочного стебля) с анастомозом и вшиванием его в левый грушевидный синус.

Ниже будут представлены основные виды хирургических вмешательств, выполняемых в процессе лечения при различных нозологиях, включенных в данной исследовании.

2.11.1 Методика транстрахеальной резекции пищевода и одномоментной реконструкцией дефекта пищеводного пути

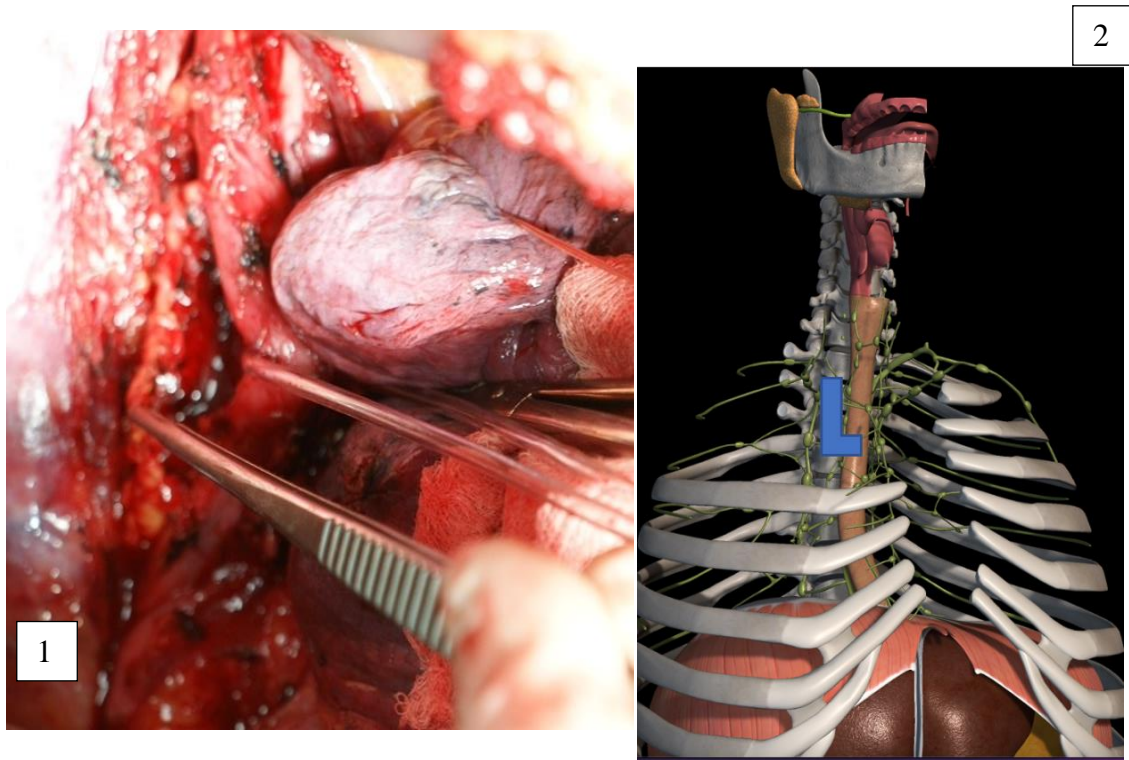
Протокол выполнения хирургического вмешательства с восполнением сформированного дефекта висцеральными трансплантатами с использованием методики транстрахеальной резекции с сохранением гортаноглотки.

Выполнение данной методики возможно в случае расположения первичной опухоли в шейном отделе пищевода на расстоянии не менее 2 см, учитывая необходимость отступить от края опухоли. Также это операция допустима в данном объеме при наличии остаточной части опухоли, в области нижней трети шейного отдела пищевода с распространением на верхнегрудной отдел пищевода. Данная техника выполнения хирургического вмешательства зарекомендовала себя с положительной стороны в плане наблюдения пациентов в послеоперационном периоде и безрецидивной выживаемости, учитывая первым

этапом проведенную химиолучевую терапию в полном объеме. Также эта операция позволяет сохранить гортаноглотку, что значительно влияет на качество жизни данной категории пациентов, является не столь калечащей как ларингофарингоэзофагэктомия. Несмотря на сложный технически способ удаления первичной опухоли и одномоментной реконструкции дефекта, данная операция выполнена у 10 пациентов, что позволило сохранить органокomплекс в области шеи, отвечающий за дыхание и глотание. На данную технику выполнения нами был получен патент на изобретение (Патент на изобретение № 2480162 «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов»).

I ЭТАП операции: Метод транстрахеальной резекции пищевода и одномоментной реконструкцией дефекта при помощи висцерального трансплантата, в данном случае описывается узкий желудочный стебель. Под эндобронхиальным наркозом выполняется боковая торакотомия по IV межреберью справа. Оценивается спаечный процесс в плевральной полости. Выполняется ревизия – оценка канцероматоза, жидкости в области верхнегрудного отдела пищевода, выявляется граница опухоли шейного отдела пищевода. Выполняется передняя и задняя медиастинотомия, производится мобилизация грудного отдела пищевода с пересечением непарной вены. Лимфоузлы наивысшего средостения удаляются вместе с окружающей клетчаткой. Производится моноблочное удаление наивысших средостенных, паратрахеальных, трахеобронхиальных, бифуркационных, параэзофагеальных лимфатических узлов с параэзофагеальной клетчаткой. Расправление легкого. Проверка на счет салфеток и инструментов, инородных тел. Выполняется дренирование плевральной полости через отдельную контрапертуру в VII межреберье. Послойный шов торакотомной раны. Асептическая повязка.

Ниже (рисунок 17) представлен торакотомная рана. На провизорную лигатуру взят пищевод верхнегрудной отдел, в сторону отведена доля легкого.



1 – интраоперационное фото; 2 – схематически указан уровень выделения внутригрудной части пищевода, взятый на лигатуру.

Рисунок 17 – Торакотомная рана. Выделение внутригрудной части пищевода

II ЭТАП операции производится поворот больного, верхнесрединная лапаротомия. Выполняется ревизия внутренних органов: печень, селезенка, оценка канцероматоза, жидкости, лимфатических узлов. Лимфоузлы чревного ствола мягкоэластичной консистенции удаляются вместе с окружающей клетчаткой. Выполняется мобилизация желудка по большой кривизне с сохранением правой желудочной и желудочно-сальниковой артерии. Забрюшинная лимфодиссекция выполняется по ходу артерий чревного ствола с удалением малого сальника в объеме D2. Левая желудочная артерия прошивается, перевязывается и отсекается. Отводится в сторону левая доля печени, производится мобилизация желудка. При помощи сшивающего аппарата УО-40 желудок прошивается на турунде в области кардиального отдела, пищевод отсекается. Линейным аппаратом ETHICON ENDO-SURGERY TLC75 (либо другие варианты сшивающих аппаратов – аналоги) формируется узкий

желудочный стебель из большой кривизны желудка (рисунок 18). Выполняется пилороплазия по Кохеру. Формируется подвесная еюностома по Витцелю в 30 см от связки Трейца для дальнейшего питания пациента. Контроль гемостаза. Счет салфеток и инструментов. Дренирование левого поддиафрагмального и подпеченочного пространства. Выполняется послойный шов лапаротомной раны.

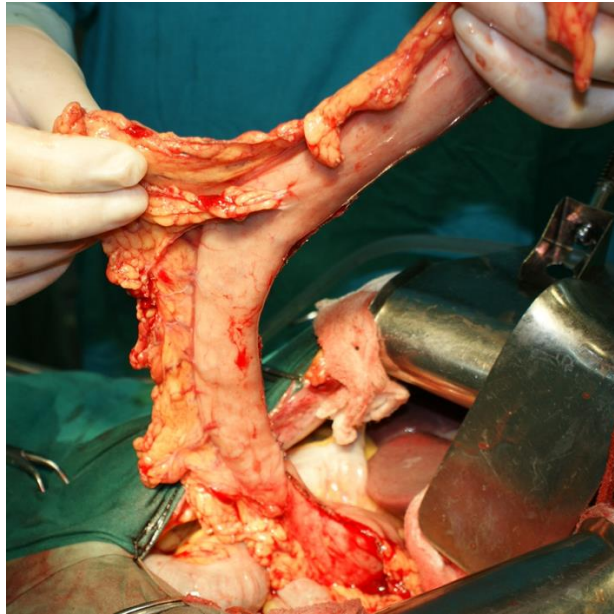


Рисунок 18 – 2 этап операции. Заготовленный узкий желудочный трансплантат

III ЭТАП операции – шейный (рисунок 19). Выполняется воротникообразный разреза по Кохеру и селективная лимфодиссекция. Производится мобилизация шейного отдела трахеи с сохранением возвратных нервов. На уровне 2-го полукольца трахея пересекается, производится переинтубация через резецированную трахею, через операционную рану. Мобилизуется шейный отдел пищевода с сохранением питающих сосудов. Сформированный желудочный трансплантат транспозиционируется через заднее средостение на шею по направляющей турунде. Препарат удаляется на ~1 см ниже от глоточного кольца. Формируется однорядный пищеводно-желудочный анастомоз конец-в-конец отдельными атравматическими узловыми швами викрил 3/0. Передняя губа пищеводно-желудочного анастомоза (и задняя губа трахеального анастомоза) укрепляется мышечным лоскутом из *m. sternohyoideus*

либо другой, расположенной в зоне резекции мышцы, наиболее оптимальной в конкретном случае. Межтрахеальный анастомоз формируется отдельными узловыми атравматическими швами викрил 3/0. Устанавливаются дренажи, подсоединенные к вакуум системе к зоне анастомозов, рана ушивается послойно.

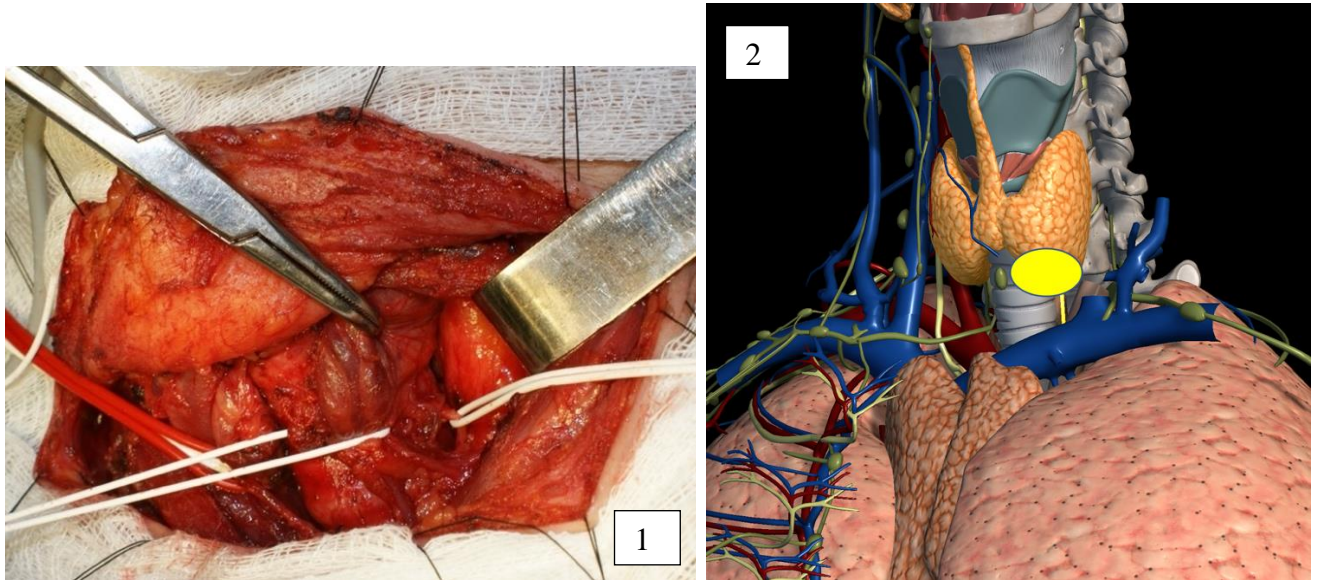


Рисунок 19 – Интраоперационное фото (1) – 3 этап операции, шейный доступ.

На лигатуры взяты левый возвратный нерв, щитовидная железа (1),
схематичное изображение (2)

На рисунке 20 ниже, представлен момент переинтубации трахеи через пересеченную трахею, во временно сформированную трахеостому и выделена верхне-шейная часть шейного отдела пищевода, для радикального отсечения его ниже глоточного кольца. Представлен шейный отдел пищевода на пальце у хирурга в области глоточно-пищеводного перехода, подготовка для резекции пищевода. В послеоперационной ране выведена трахеостома и установлена интубационная трубка для проведения наркоза. Верхняя часть резецированной трахеи взята на провизорную лигатуру и отведена в сторону.

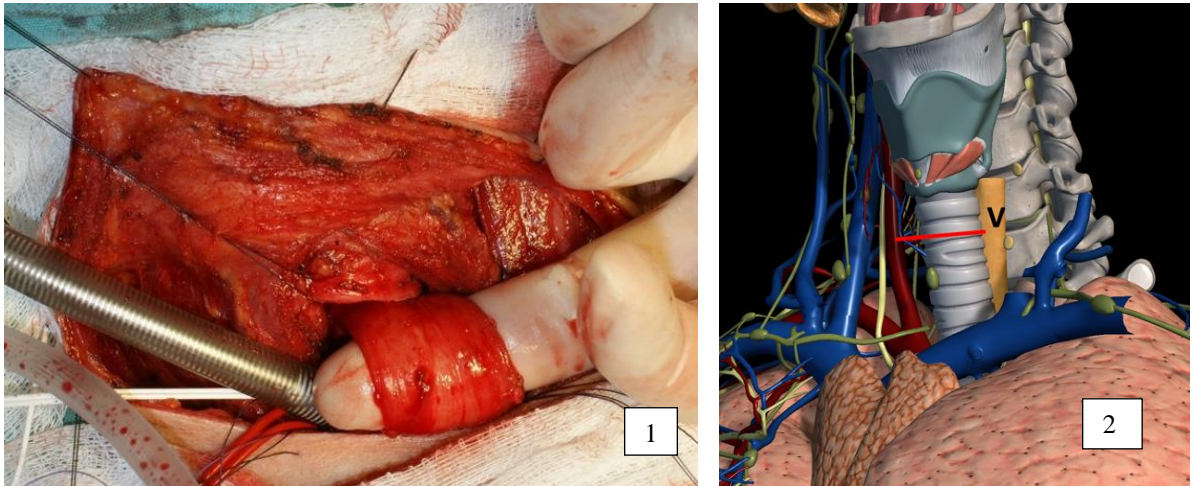


Рисунок 20 – Выделен участок шейного отдела пищевода (1) после пересечения шейного отдела трахеи, схематичное изображение зоны резекции и выделения шейного отдела пищевода (2)

На рисунке 21, ниже – представлено формирование межтрахеального анастомоза, оба кольца трахеи прошиты между собой, взяты на лигатуры и подготовлены для формирования анастомоза. Выведенная интубационная трубка будет переставлена через верхние дыхательные пути, а именно через рот проведена в нижние дыхательные пути, в трахею

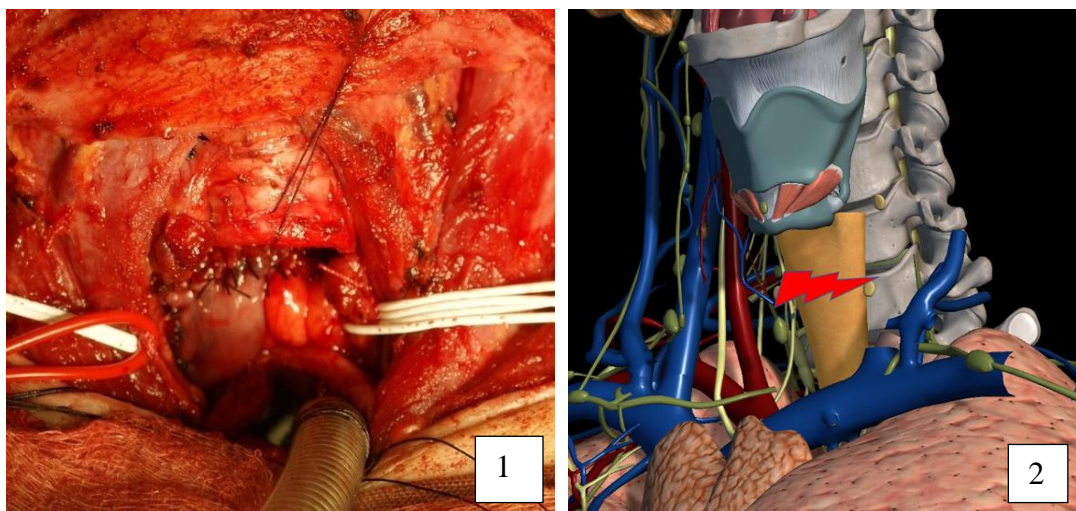
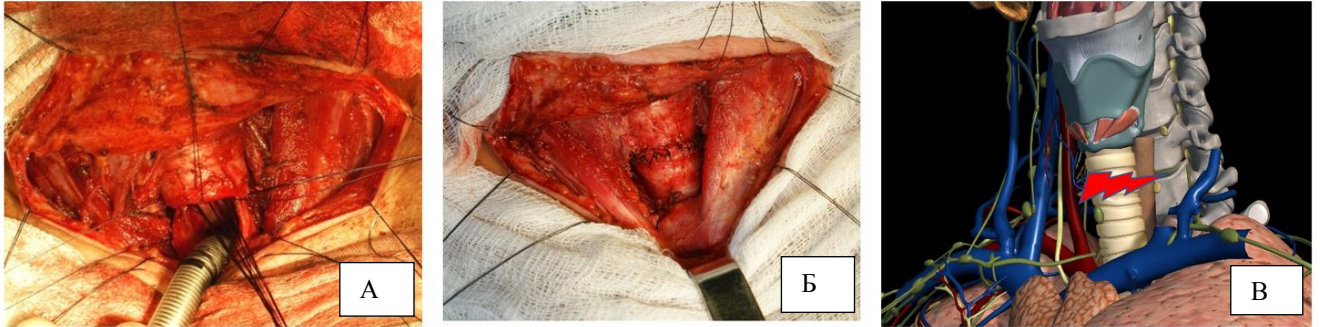


Рисунок 21 – Сформированный пищеводно-желудочный анастомоз позади шейного отдела трахеи (1), схематически изображена зона сформированного анастомоза (2)

Ниже представлен рисунок 22, где представлена передняя поверхность трахеи, сформированный межтрахеальный анастомоз конец в конец. С последующим ушиванием послеоперационной раны и постановкой дренажей, присоединенных к вакуум-системе).



А – этап формирования межтрахеального анастомоза;

Б – сформированный межтрахеальный анастомоз конец в конец;

В – завершающий этап операции, схематичное изображение межтрахеального анастомоза.

Рисунок 22 – Формирование межтрахеального анастомоза
и схематичное изображение этой зоны

На рисунке 23, представленном ниже – удаленный препарат, участок вырезанного пищевода, справа находится шейный отдел и пришита марлевая салфетка на препарат в зоне резекции с целью маркировки.



Рисунок 23 – Послеоперационный препарат. Удаленный сегмент пищевода

Еще один клинический случай представлен на рисунке 24, выше, где схематично показан уровень резекции трахеи и уровень пересечения пищевода для последующей реконструкции и восполнения пищевого пути. А также представлен сформированный анастомоз между оставшейся частью шейного отдела пищевода на уровне глоточного сфинктера и узким желудочным стеблем позади трахеи. Виден в просвете трахеи конец интубационной трубки, подготовленной и введенной для переинтубации пациента из временной трахеостомы через естественные верхние дыхательные пути, после формирования межтрахеального анастомоза.

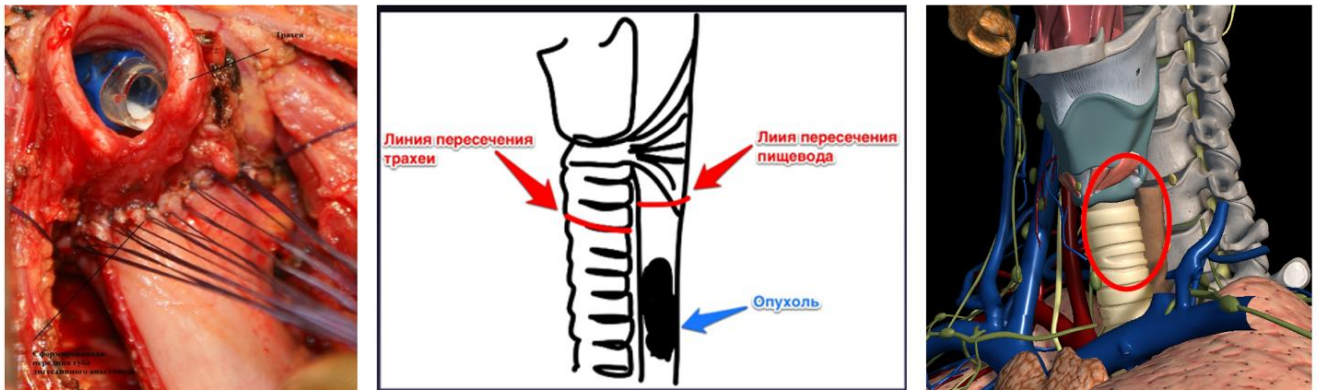


Рисунок 24 – Фото операции и схематичное изображение транстрахеальной резекции и реконструкция пищевода. Расположение первичной опухоли

Описание препарата: удаленный пищевод с параэзофагеальными лимфоузлами и клетчаткой, маркированные по группам. В описание препарата входят структуры, которые удаляются вместе с препаратом, в дополнении к препарату также удаленная часть желудка и дополнительно сомнительные лимфатические узлы – выполненная лимфодиссекция в селективном объеме, либо классическая радикальная шейная лимфодиссекция.

2.11.2 Операция резекция пищевода с одномоментной реконструкцией узким желудочным стеблем, вшиванием в левый грушевидный синус

Аналогично выполнялась реконструкция дефекта пищевода, вшиванием в грушевидный синус трансплантата по схеме, представленной ниже, на рисунке 25. Заглушался конец резецированного пищевода в области глотки, выполнялось отверстие в грушевидном синусе слева и формировался анастомоз между грушевидным синусом и желудочным трансплантатом.

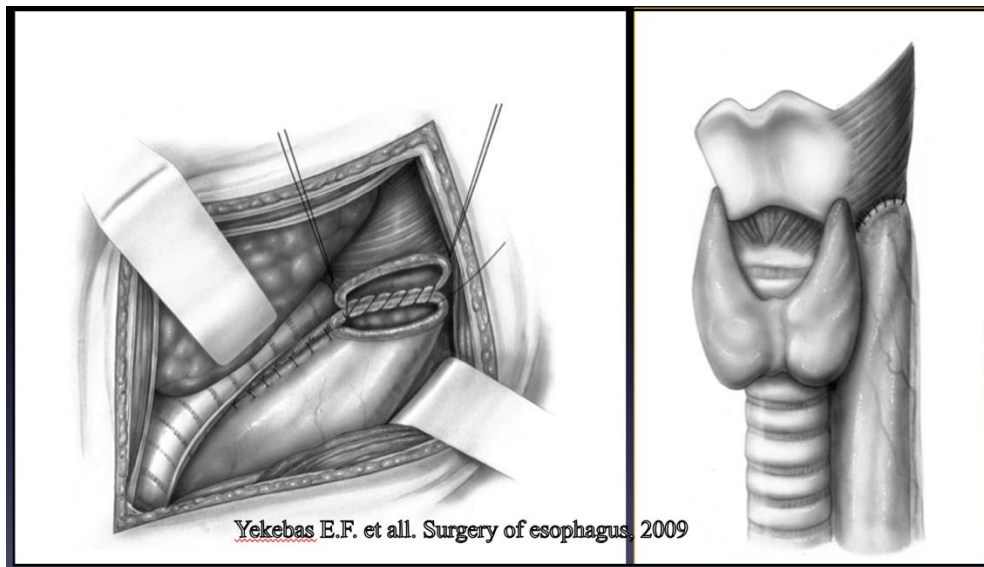


Рисунок 25 – Схема вшивания в грушевидный синус желудочного трансплантата.

Анастомоз между сформированной трубкой из большой кривизны желудка и грушевидным синусом

2.11.3 Методика выполнения Ларингофарингоэзофагэктомии

Аналогично выполняется операция Ларингофарингоэзофагэктомия по вышеописанной методике – два первых этапа, третий этап операции будет описан ниже.

III Этап Ларингофарингоэзофагэктомии. Выполняется воротникообразный разрез по Кохеру и селективная лимфодиссекция. Производится мобилизация шейного отдела трахеи и гортаноглотки, шейного отдела пищевода. На уровне 2-3-го полукольца трахея пересекается, производится переинтубация через резецированную трахею, через операционную рану. Мобилизуется шейный отдел пищевода вместе с гортаноглоткой на препарат. Затем по марлевой турунде вытягивается на шею весь трансплантат вместе с пищеводом. Весь органокомплекс, включающий в себя гортаноглотку и пищевод отсекается после мобилизации, формируется циркулярный аппаратный шов между желудочным стеблем и ротоглоткой. Для этого через рот заводится циркулярный сшивающий аппарат, посредством специального замка в него устанавливается металлический сегмент (наконечник) от сшивающего аппарата, являющийся кистным швом, тем самым формируется циркулярный степлерный шов. Формируется циркулярный анастомоз между желудочной трубкой и ротоглоткой (рисунок 26).

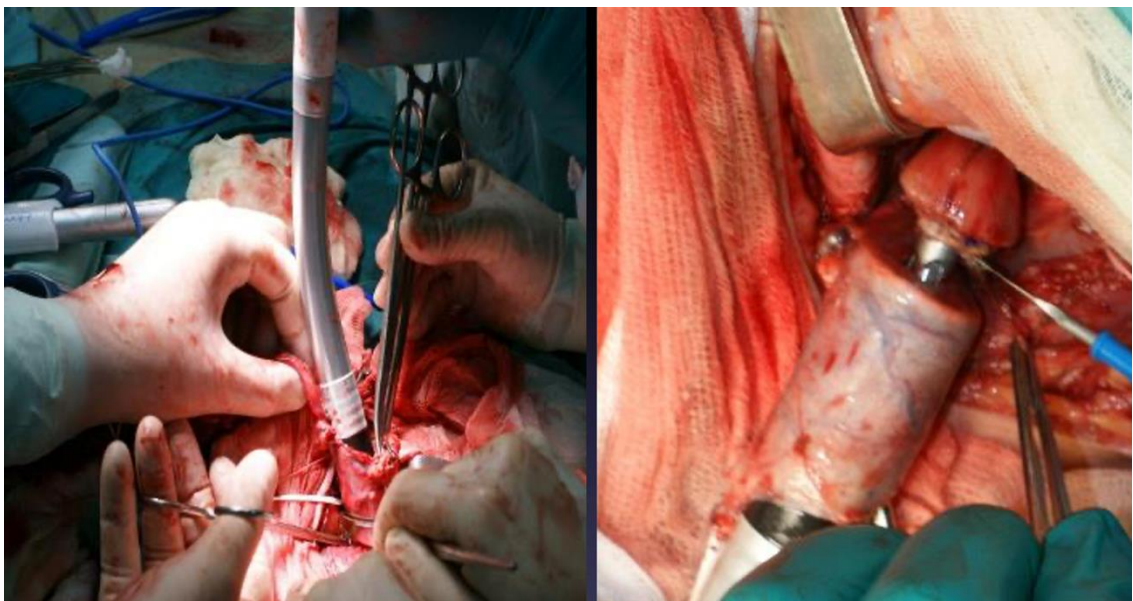


Рисунок 26 – Этапы формирования циркулярного анастомоза между ротоглоткой и желудочным трансплантатом при помощи сшивающего аппарата

Отдельными узловыми швами викрил 3\0 № 40 в области яремной вырезки трансплантат фиксируется отдельными узловыми швами к предпозвоночной

фасции и окружающим тканям. Дренажирование предпозвоночного пространства справа и слева от трансплантата с активной аспирацией. На рисунке 27 представлен уже сформированный анастомоз между ротоглоткой и новым пищеводом, на фото крючки Фарабефа отведены в сторону и вверх.

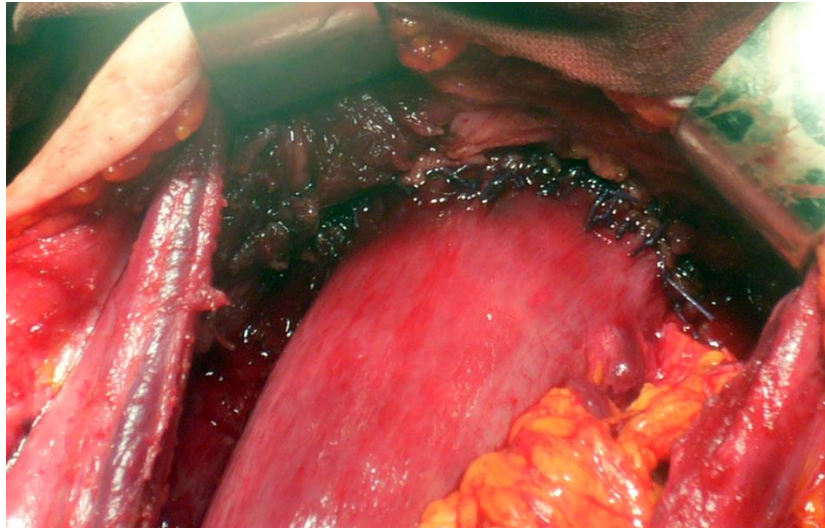


Рисунок 27 – Сформированный анастомоз между ротоглоткой и стеблем желудка

Ниже представлен рисунке 28 удаленного препарата во время операции: ларингофарингоэзофагэктомии. Представлен органокомплекс в составе которого гортаноглотка и пищевод.



Рисунок 28 – Препарат, удаленный во время операции
Ларингофарингоэзофагэктомии

В случае, когда при ревизии выявляется недостаточное кровоснабжение в области трансплантата у места планируемого анастомоза, выполняется микрохирургическое анастомозирование между сосудами трансплантата и сосудами шеи, чаще всего это верхне-щитовидная артерия и вена, лицевая артерия и вена, в данном случае сформирован анастомоз между висцеральными сосудами и лицевой артерией и внутренней яремной веной непосредственно (рисунок 29).

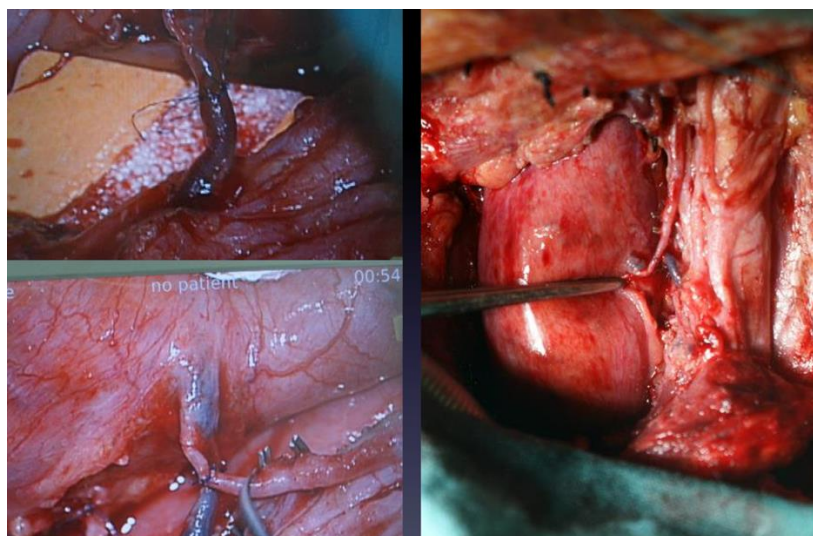
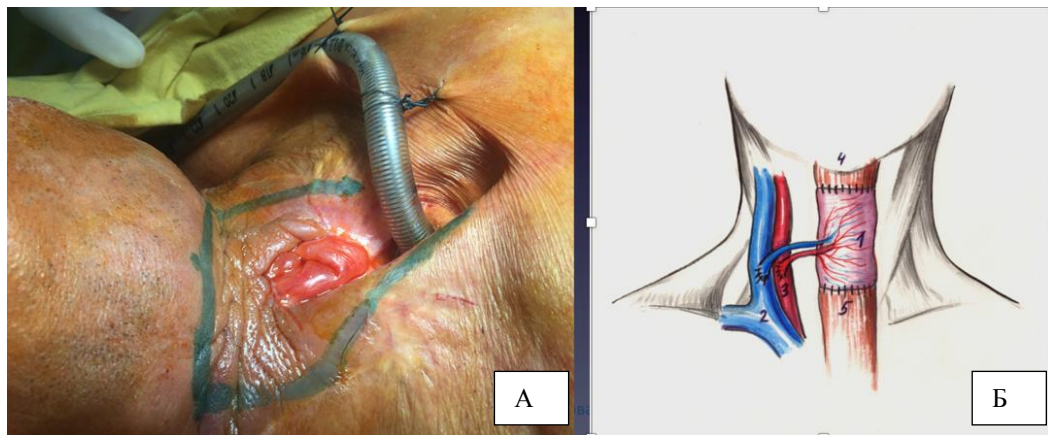


Рисунок 29 – Микрохирургический этап. Формирование сосудистого анастомозов между висцеральными сосудами трансплантата и сосудами шеи

2.11.4 Методика операции с реконструкцией дефекта реваскуляризированным сегментом тонкой кишки

Следующий вид замещения дефекта при помощи тонкой кишки производится с использованием микрохирургического анастомоза между висцеральными сосудами и сосудами шеи (рисунок 30). Производился забор тонкой кишки, обязательно прослеживалась аркада, анастомозирование сосудов в ней и выбирался участок кишки, наиболее подходящий для реконструкции. Далее

сосуды кишки пришивались при помощи микрохирургической техники к заранее подготовленным сосудам на шее. После формирования анастомоза между сосудами, формировались анастомозы между кишкой и ротоглоткой, а также между оставшейся шейной частью пищевода и кишкой. Устанавливались дренажи с активной вакуум аспирацией.



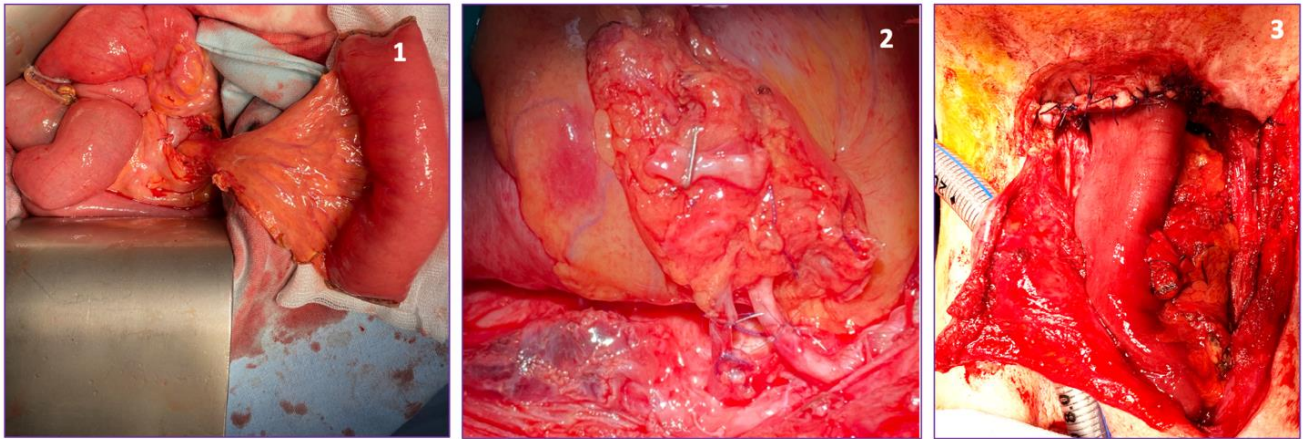
А – рана до реконструкции после Ларингофарингэктомии в отсроченном периоде;

Б – схематическое изображение планируемого вмешательства

(Схема: Yekebas E.F. et al. Surgery of esophagus, 2009).

Рисунок 30 – Планируемая зона операции схематичное планирование реконструкции дефекта

На представленных ниже фотографиях (рисунок 31) сегмент тощей кишки, который подготовлен для восполнения пищеводного пути путем его пересадки. Данный трансплантат является реваскуляризированным с последующим восстановлением кровоснабжения после формирования межсосудистых микрохирургических анастомозов, представленных на рисунке справа.



1 – подготовленный сегмент тонкой кишки для анастомоза; 2 – сформированный анастомоз между сосудами трансплантата и сосудами шеи; 3 – сформированный анастомоз между кишкой – ротоглоткой и пищеводом.

Рисунок 31 – Этапы заготовки и формирования висцерального трансплантата

2.11.5 Методика миниинвазивной техники вмешательства

Ранее все хирургические вмешательства выполнялись открытым способом, но впоследствии была освоена техника миниинвазивной хирургии и формирование и подготовка висцеральных трансплантатов в брюшной полости и мобилизация пищевода в грудной и брюшной полости выполняется торако-лапароскопическими способами, что является менее травматичным вмешательствам, послеоперационный период протекает гладко, реабилитация значительно быстрее. Ниже представлены этапы миниинвазивного вмешательства: видеоторакоскопическая и видеолапароскопическая операции.

Устанавливается 3 торакокопических порта (рисунок 32), производится выделение пищевода, под видеоторакоскопическим контролем, при этом удаляются регионарные лимфатические узлы, клетчатка. Подготовительный этап удаления пищевода в торакальной полости завершается при отсечении пищевода на уровне средней его трети, прошивание линейным степлерным швом.



А – торако-лапароскопическое выделение пищевода. Этапы поворота пациента на живот, разметка; Б – видеоторакоскопическая мобилизация пищевода;
В – конечный вид послеоперационной раны.

Рисунок 32 – Этапы торако-лапароскопического выделения пищевода

Абдоминальный этап (рисунок 33) начинается с формированием и установкой 5 лапароскопических портов. Выделяется желудок и пищевод, оставшаяся часть пищевода вместе с трубкой (рисунок 34), выкроенной из желудка, выводится наружу через отверстие брюшной стенки. Сформированный трансплантат из желудка проводится через туннель в передней средостении, а далее на шее выделяется пищевод и формируется анастомоз между новым пищеводом и глоткой.

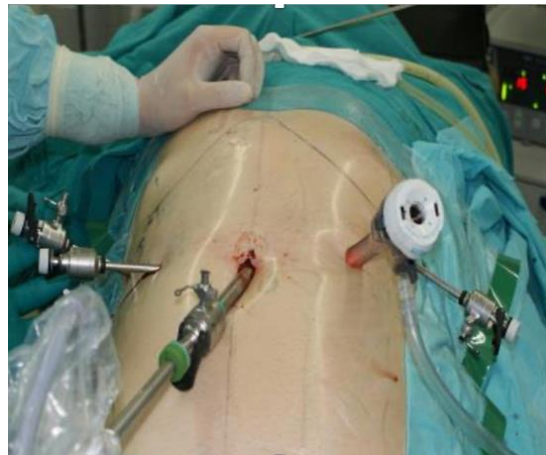


Рисунок 33 – Лапароскопический доступ. Установка лапаропортов

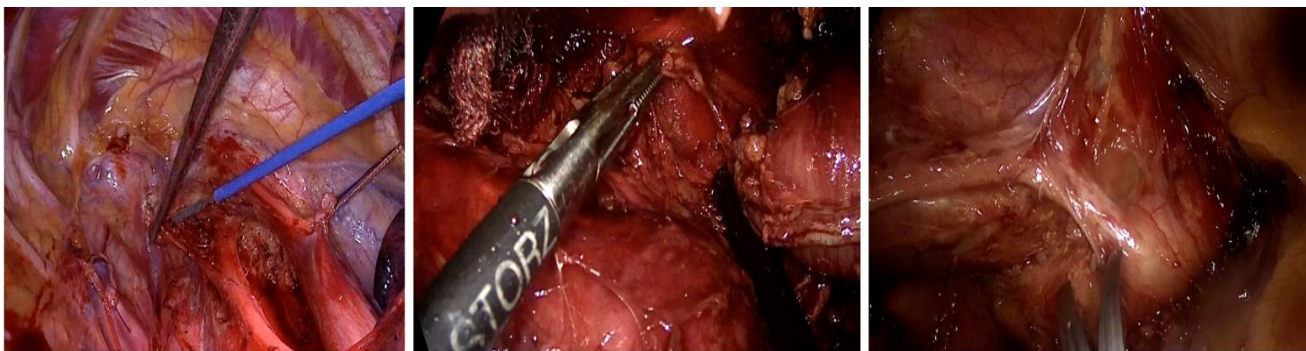


Рисунок 34 – Этапы эндоскопического выделения пищевода

Минимальная травматичность доступа позволяет в раннем послеоперационном периоде быструю активацию пациента, значительно снижает осложнения, связанные с открытыми доступами, менее болезненный послеоперационный период, длительность пребывания в стационаре значительно снижается.

2.11.6 Реконструкция дефекта глотки кожно-мышечным трансплантатом на сосудистой ножке

Следующий метод пластики, который зарекомендовал себя – это реконструкция сформированного дефекта глотки после радикальной операции (рисунок 35) и планированием отсроченной реконструкции дефекта при помощи кожно-мышечных лоскутов на сосудистой ножке в два этапа (получен патент на изобретение № 261082 «Способ пластики дефекта глотки»). Данный метод показан в большей степени у пациентов, с вредными привычками, тем пациентам у которых есть атеросклеротические изменения в сосудах, которым другие виды реконструкции, такие как реконструкция сформированного дефекта ревакуляризованными кожно-мышечными лоскутами не показана.



Рисунок 35 – Фарингостома. Состояние после расширенной Ларингоэктомии с резекцией боковой стенки глотки

1 этап восстановления дефекта глотки торакодорзальным кожно-мышечным лоскутом. Положение пациента на боку с мягким валиком между контрлатеральным плечом и шеей с целью предотвращения ущемления плечевого сплетения ключицей. Верхняя конечность включается в операционное поле для обеспечения возможности движений и обрабатывается антисептиком также, с латеральной стенкой грудной клетки.

Для отсроченной реконструкции дефекта формируется и производится заготовка участка ткани (кожно-мышечного лоскута) на боковой поверхности грудной стенки – лоскут широчайшей мышцы спины, был описан в 1896 году Tansini на торакодорзальных сосудах (a.,v. thoracodorsales). Выделение данного участка производится без тотального выделения питающих сосудов, все остальное выполняется вторым этапом. Выкраивается ровно тот размер лоскута с прилежащими тканями, который необходим для данного замещения без ущерба кровоснабжения. Поверх него укладывается второй кожный лоскут – перфорированный, расщепленный, заготовленный также на этом же этапе в подвздошно-паховой зоне, лоскуты тампонируются и формируется карман из перевязочного материала на боковой поверхности грудной стенки, для исключения его травматизации в период ожидания второго этапа (рисунок 36).



Рисунок 36 – Сформирован кожномышечный трансплантат, укрыт перфорированным лоскутом

За этого время происходит полное приживание расщепленного лоскута к торакодорзальному лоскуту и он становится двусторонним кожным на сосудистой ножке. Через 8-10 дней производится второй этап хирургического вмешательства.

2 этап оперативного вмешательства (рисунок 37). Производится выделение сосудисто-нервного пучка, артерии и вены полностью. Далее кожные лоскуты на шее отсепааровываются, фарингостома освобождается от прилежащих тканей, освобождаются края ее слизистой оболочки, формируется туннель под кожно-мышечными лоскутами по передней грудной клетке в области ключицы, а также выводится через туннель отсепаарованных кожных лоскутов на шее готовый трансплантат на сосудистой ножке.



Рисунок 37 – 2 этап операции. Разметка разрезов и формирования туннеля для транспозиции заготовленного лоскута

После того, как четко определяется передний край широчайшей мышцы спины, приступают к дальнейшей отсепаровке кожи и подкожно-жировой клетчатки в переднем направлении, выявляя при этом ветвь торакодорзальной артерии, идущую к зубчатой мышце. Этот крупный сосуд является первой видимой ветвью торакодорзальной артерии. На рисунке 38 представлен выделенный сосудисто-нервный пучок и трансплантат. На последнем этапе после выделения полностью трансплантата, пересекают ветви торакодорзальной артерии к углу лопатки и к передней зубчатой мышце, далее лоскут уже готов к трансплантации. Благодаря большому диаметру отделение артерии, вены и нерва ножки кожно-мышечного лоскута быстро и без значительного труда могут быть выделены из окружающих тканей.

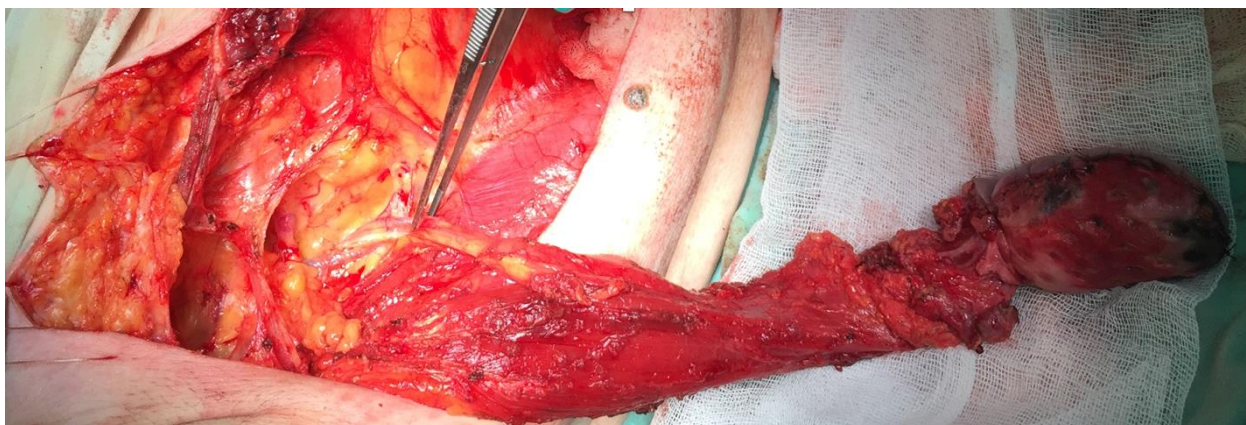


Рисунок 38 – Формирование трансплантата на сосудистой ножке

На рисунке 39 представлен конечный результат операции, где кожной стороной пришивается трансплантат по краю фарингостомы, устанавливается назогастральный зонд через нос и пациента переводят на питание через зонд в течение последующих 5-8 дней, в зависимости от приживления. С двух сторон трансплантат покрыт кожей, что позволяет не подвергать еще одной заготовке кожного лоскута, имея ввиду риски его не приживления к лоскуту.

Выполнение данной операции путем ушивания дефекта глотки при помощи торакодорзального лоскута на сосудистой ножке, покрытого расщепленным лоскутом, нет надобности выполнять на шее еще одну ротацию и перемещение лоскута для укрытия дефекта, который обычно применяется.



Рисунок 39 – Законченный вид операции, трансплантатом восполнен дефект глотки

Ниже представлена фотография пациента (рисунок 40) спустя 3 года после химиолучевой терапии, Ларингэктомии расширенной с резекцией боковой стенки глотки и реконструкции дефекта торакодorzальным кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке.

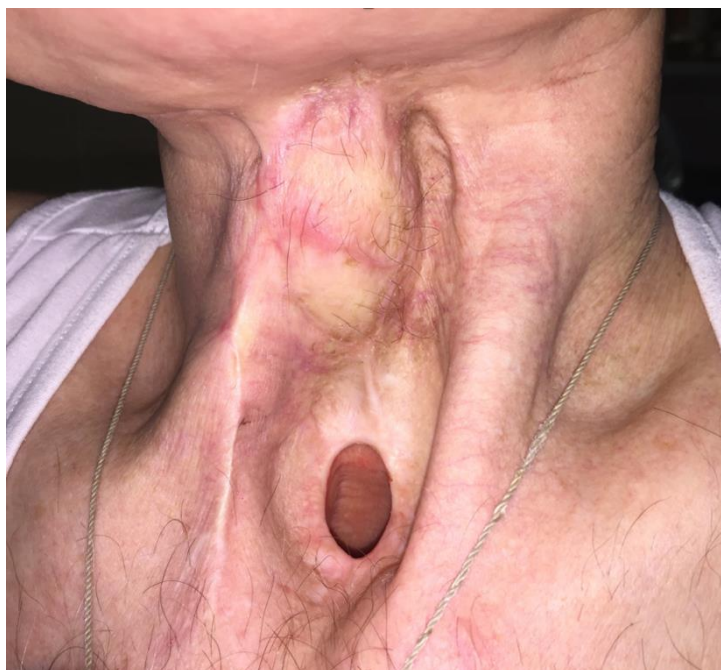
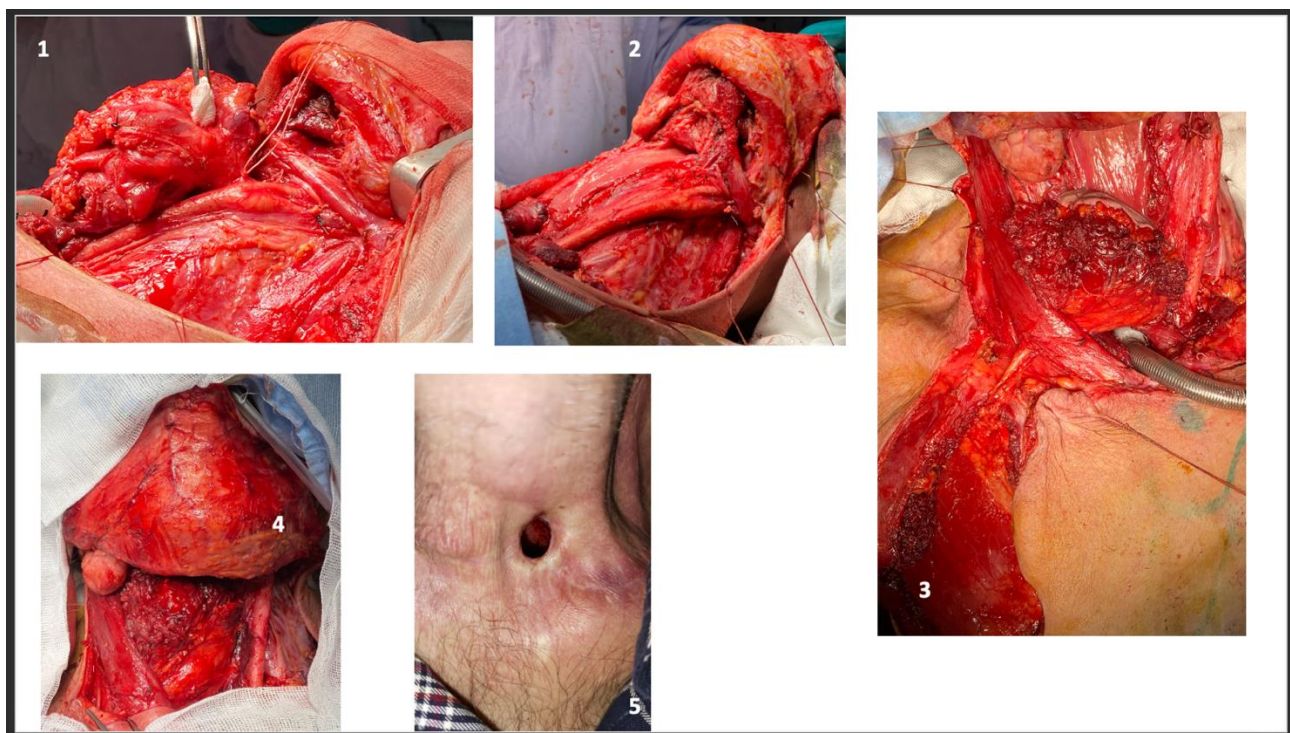


Рисунок 40 – Отсроченный вид послеоперационной реконструкции дефекта фарингостомы через 3 года

Дефекты глотки также могут быть восполнены путем использования кожно-мышечных трансплантатов других зон, например, пекторальным лоскутом на сосудистой ножке, путем перемещения его и одномоментной реконструкцией дефекта двойным лоскутом, этапы операции представлены на рисунке 41.



1 – удаление опухоли и фасциально-футлярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки шеи, ларингэктомия расширенная с резекцией боковой и задней стенки глотки;
 2 – состояние раны после удаления препарата; 3 – этап перемещения пекторального кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке в зону дефекта к слизистой оставленной левой половины глотки боковой ее части и частично задней; 4 – представлена рана после ушивания дефекта глотки, по передней поверхности в пациента визуализируется наружная часть лоскута в виде большой грудной мышцы, представлены ее волокна, кожная часть лоскута обращена в просвет глотки; 5 – вид раны через 1 год и 2 месяца, пациент без признаков рецидива и метастазирования, а также без дефекта глотки, глотка состоятельна, питание пациента осуществляется через рот, естественным путем.

Рисунок 41 – Представлены 1-5 этапы операции: Расширенная Ларингэктомия с фасциально-футлярным иссечением лимфатических узлов и клетчатки шеи с резекцией боковой и задней стенки глотки с одномоментной реконструкцией дефекта пекторальным лоскутом на сосудистой ножке

Вторым основным видом хирургического вмешательства были лимфаденэктомии на шее в объеме: претрахеальной лимфаденэктомии, футлярно-фасциального вмешательства и операции Крайля и лимфаденэктомия параэзофагеальная. Ниже будет представлена техника выполнения одного из видов лимфодиссекции на шее.

2.11.7 Методика радикальной шейной лимфаденэктомии

Протокол выполнения хирургического вмешательства на регионарном лимфатическом коллекторе в объеме радикальной шейной лимфодиссекции.

Выполняется клюшкообразный разрез на шее по передней поверхности над яремной вырезкой и продолжающийся по заднему краю кивательной мышцы до уровня сосцевидного отростка. Кожные лоскуты отсепа­рываются. Подкожная мышца шеи (Platysma) может быть оставлена на препарате и входить в блок удаляемых тканей. Отсепаровка кожно-мышечных тканей по границам удаляемых футляров. Сверху производится отсепаровка выше дуги нижней челюсти на 1 см, медиально- до средней линии и с выходом за среднюю линию – сверху до футляра противоположной подчелюстной железы. Латерально-кожные лоскуты отсепа­рываются до выявления добавочного нерва и отсепаровки края трапецивидной мышцы. Снизу отсепаровка кожно-мышечных лоскутов производится за область ключицы на 1 см над яремной вырезкой, с идентификацией места прикрепления ножек кивательной мышцы.

Далее выполняется разрез фасции по границам удаляемого футляра, снизу над ключицей, выделяется кивательная мышца, отводится в сторону. Выделяется лопаточно-подъязычная мышца отводится в сторону на лигатуре. Вскрывается и футляр сосудисто-нервного пучка, обнажается внутренняя яремная вена, ствол общей сонной артерии и блуждающий нерв. После этого производится мобилизация блока клетчатки с лимфатическими узлами по ходу магистральных

сосудов со всех сторон, отводя сосуды и нерв в сторону для удаления препарата, диафрагмальный нерв прослеживается, сохраняется, также сохраняется сплетение плечевое и шейное. Частично производится резекция ветвей плечевого сплетения, уходящие в блок удаляемых тканей. В верхней части раны выделяется краевая ветвь лицевого нерва, сразу под ней перевязываются лицевые артерия и вена. Выделяется подчелюстная железа, отводятся на крючке вверх мышцы дна полости рта – подбородочно-подъязычная мышца (*musculus geniohyoideus*), выделяется Вартонов проток подчелюстной слюнной железы, прослеживается ствол подъязычного нерва, сохраняется. Вартонов проток перевязывается, прошивается и пересекается. В верхнелатеральном углу раны производится резекция околоушной слюнной железы – ее нижний полюс с сохранением краевой ветви лицевого нерва. Блок клетчатки с лимфатическими узлами 1-7 удаляются. Гемостаз. Рана ушивается с оставлением 2 дренажей, подсоединенных к вакуум-системе. Далее все лимфатические узлы с блоком клетчатки маркируются как представлено на рисунке 42 и производится нарезка в отдельные емкости соответственно их нумерации.



Рисунок 42 – Радикальная шейная лимфаденэктомия
выполненная в объеме 1-7 уровни справа.

Вид раны после удаления блока клетчатки с лимфатическими узлами

На рисунке 43 представлено фото удаленного препарата в моноблоке с подкожно-жировой клетчаткой, фасцией и лимфатическими узлами. Произведена маркировка по группам лимфатических узлов. В данном случае представлены все основные группы лимфатических узлов, выполнена радикальная лимфодиссекция. Группы лимфатических узлов 1a,1b,2a,2b,3,4,5a,5b,6,7 отданы на исследование подчелюстная слюнная железа с отдельной маркировкой.

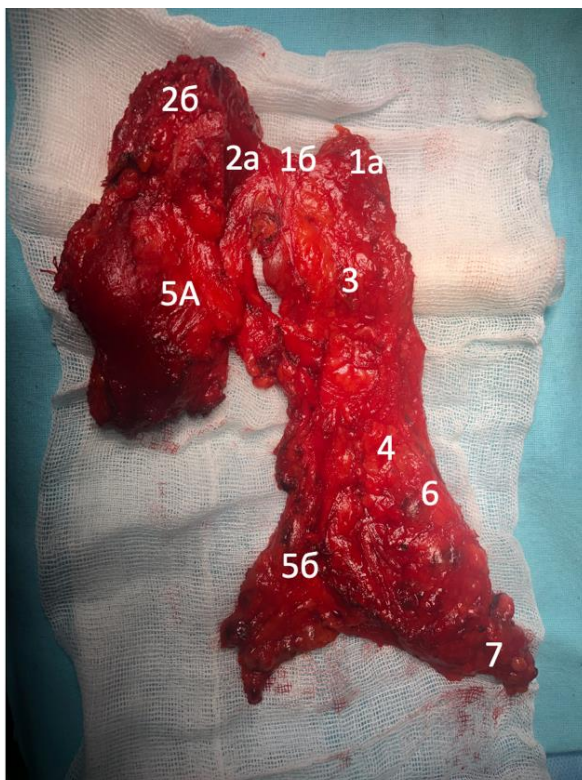


Рисунок 43 – Блок клетчатки с лимфатическими узлами удаленными в моноблоке

Все лимфатические узлы маркировались относительно данных УЗИ и КТ/МРТ исследований и выше представленной и описанной таблицы по Robbins et al., 2008, сразу после удаления препарата укладывались в различные емкости и подписывались относительно своей нумерации в футляре шеи (рисунок 44).

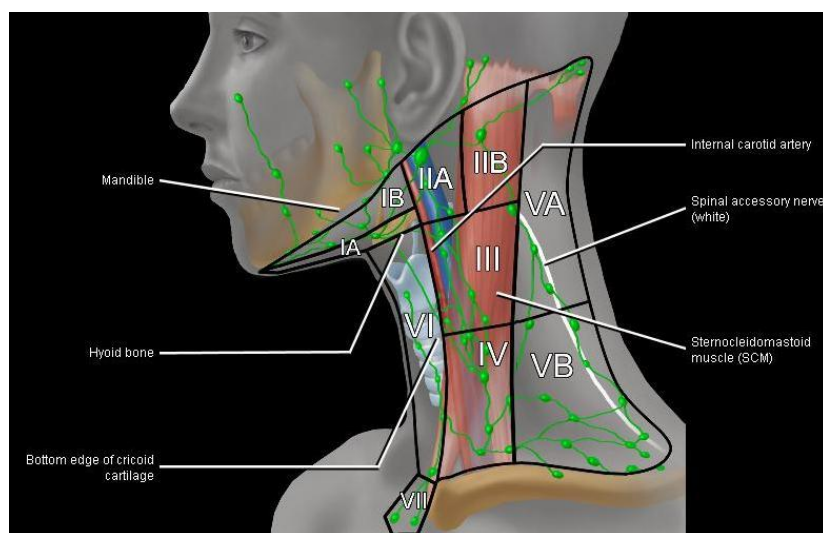


Рисунок 44 – Группы лимфатических узлов (монография Diagnostic imaging. Head and neck. Harnsberger. Glastonbury Michel et al., 2011).

Классификация групп лимфатических узлов шеи по Robbins et al., 2008

Протокол патолого-анатомического исследования полностью сопоставлялся с данными КТ/МРТ/УЗИ лимфатических узлов мягких тканей шеи в целом, с учетом маркированных групп узлов, что крайне необходимо для определения дальнейшей тактики ведения и лечения этой категории пациентов, местно-распространенных форм в зоне шеи, вне зависимости от нозологии.

2.11.8 Лапароскопическое формирование трубчатой гастростомы с последующей отсроченной реконструкцией пищеварительного пути

Основной проблемой несостоятельности сформированного пищеварительного пути, в данном случае, глоточно-желудочного анастомоза, при использовании узкого желудочного стебля из большой кривизны желудка – является отсутствие досточного кровоснабжения и межсосудистых анастомозов. Ишемия дистального фрагмента анастомоза возникает из-за анатомически обусловленного отсутствия прямой коммуникации между правой и левой желудочносальниковыми артериями у 23,5% больных [26].

Данная операция выполняется в случае обширного местного распространения опухолевого процесса в области шейного отдела пищевода, дисфагии 4 степени, тем пациентам которым впоследствии может быть запланирована операция после химиолучевого лечения при недостаточном эффекте от предыдущего лечения. У этих пациентов выполняется формирование желудочного стебля, в виде трубчатой гастростомы, заранее при лапароскопическом доступе. Производится перевязка левой желудочной артерии, тем самым за тот период лечения, а в данном случае химиолучевая терапия, у сформированного лоскута появляются новые сосуды, коллатерали, что впоследствии позволит получить достаточно полноценно кровоснабжаемый трансплантат для будущей реконструкции дефекта. Этим мы снижаем риски несостоятельности анастомозов из-за недостаточного кровоснабжения в будущей операции – реконструкции, учитывая то факт, что категория данных пациентов, часто истощенные и не получают достаточно необходимых белков, жиров и углеводов для нормального кровоснабжения в органе при его резекции.

Данное хирургическое вмешательство выполняется под эндотрахеальным наркозом, положение пациента на спине. Устанавливается 1 лапаропорт по белой линии ниже пупка, 2 порта в мезогастральной области справа и на 4 см ниже реберной дуги по среднеключичной. Производится ревизия брюшной полости, определяется наличие свободной жидкости, наличие или отсутствие канцерематоза или другой патологии. Выделяется левая желудочная артерия, клипируется, пересекается с использованием аппарата ультразвукового скальпеля. Производится выделение малой кривизны желудка, формируется степлерный шов на 5 см выше привратника по малой кривизне. Далее формируется гастростома по Витцелю в области бокового лапаропорта. Контроль на гемостаз, инородные тела. Дренирование брюшной полости через порт. Раневые отверстия послойно ушиваются.

На рисунке 45 представлено схематичное изображение кровоснабжения желудка и границы его резекции и формирования трубки из желудка.

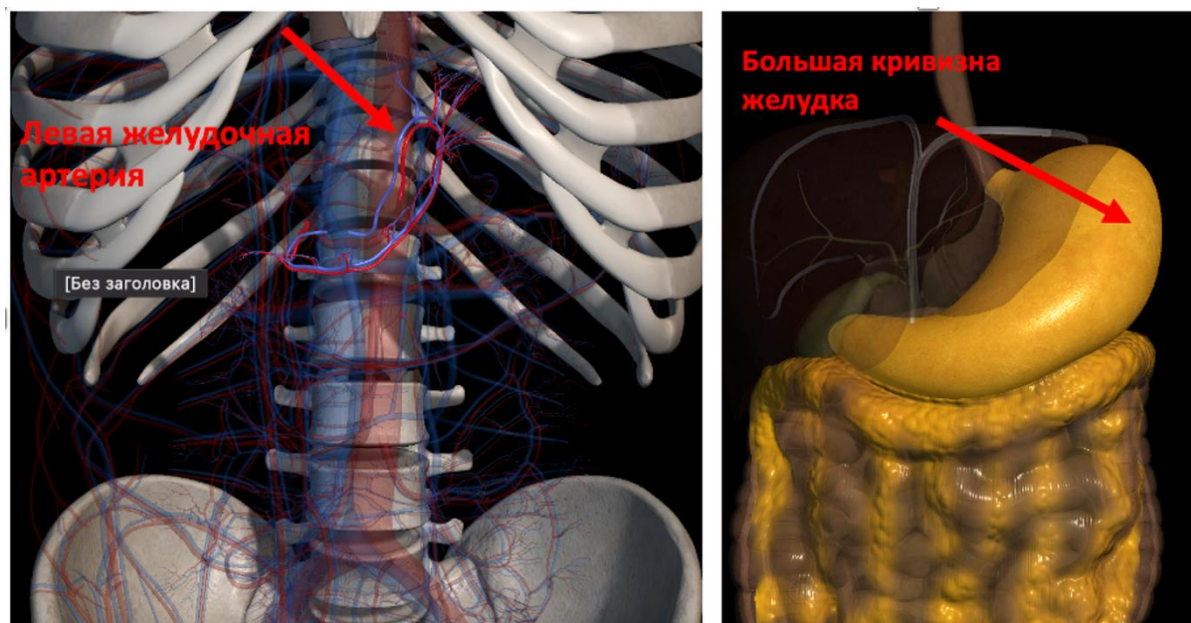


Рисунок 45 – Формирование трубчатой гастростомы, схематичное изображение

2.11.9 Эндоскопическая установка гастростомы

Также одним из современных методов установки гастростомы является эндоскопический. Данный метод мы также использовали широко в своей практике, для которой есть свои определенные показания. Эндоскопическая гастростома устанавливается под внутривенным наркозом без инвазивной ИВЛ с использованием аппарата эндоскопии Pentax EG-29-i10 в условиях операционной. Эндоскоп вводится в желудок, производится осмотр передней стенки нижней трети тела желудка, уточняется состояние слизистой – розовая, гладкая, отмечают если деформация просвета желудка. Если все в пределах нормы, то под контролем эндоскопа после обработки кожных покровов выполняется рассечение кожи в области планируемого гастростомического отверстия. Производится пункция передней брюшной стенки в этой области под контролем трансиллюминации, с проведением в просвет желудка пластиковой нити. Нить в просвете желудка захватывается петлей и извлекается через рот. К нити фиксируется конец

гастростомической трубки. Под контролем эндоскопа путем подтягивания за фиксированную нить, гастростомическая трубка проводится через пищевод и желудок и фиксируется к передней брюшной стенке при помощи силиконового диска. Используется набор для эндоскопической гастростомии HALYARD MIC Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) kit тип PULL. Накладывается асептическая повязка. Контроль на инородные тела и наличие осложнений. Ниже представлены фотографии (рисунки 46, 47) этапы выполнения операции, сформированная гастростома по передней стенке желудка выведена гастростома и произведена ее фиксация к передней брюшной стенке.



Рисунок 46 – (1-3 фотографии-просмотр этапов слева – направо).
Этапы формирования эндоскопической гастростомы снаружи и изнутри
(эндофото справа)



Рисунок 47 – Установленная эндоскопическая гастростома, финальный этап

В последующем, уже после лечения и отсутствия надобности в ней, трубка просто удаляется и отверстие в течении нескольких дней затягивается самостоятельно.

2.12 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов сторонних разработчиков *survival 3.1-11* и *survminer 0.4.6*.

Описательные статистики представлены в виде абсолютных и относительных частот (процент наблюдений) для качественных переменных и среднее значение (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных.

Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна (с применением поправки Холма), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана-Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-рантговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR) с соответствующими 95% доверительными интервалами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. В случае предикторов выживаемости пациентов со злокачественной опухолью гортани и местно-распространенным

раком шейного отдела пищевода в качестве ковариаты в модель включалась группа лечения (т. е. оценки независимы от группы).

2.13 Клинико-морфологическая характеристика пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

Данная когорта пациентов из 160 человек, была полностью изучена, подобрана по критериям включения, в процессе изучения и анализа данная группа пациентов была распределена по определенным группам, выполнено распределение их по первичному виду оказания помощи т.е., группы распределены в зависимости от вида оказания помощи на первичном этапе: хирургическое, химиолучевое или химиотерапевтическое лечение, которое было выбрано для пациента в плане комбинированного лечения на первичном этапе его обращения в стационар.

2.13.1 Распределение по группам в зависимости от первичного вида оказания помощи

Таким образом, данная когорта пациента в составе 160 человек распределилась следующим образом на 3 группы, по первичному виду оказания помощи, которым в плане комбинированного лечения было выполнено – **первым этапом** хирургическое вмешательство распределены в 1 группу пациентов, во 2 группе пациенты, основным лечением которых являлось химиолучевое лечение, были оперированы по показаниям; в 3 группе – основным лечением было химиотерапевтическое и только по экстренным показаниям хирургическое.

Группы по количеству человек распределены следующим образом:

- группа пациентов, которым выполнено **первым этапом** хирургическое лечение, химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение (группа 1) – 74 человека;
- группа пациентов, которым проводилось **первым этапом** химиолучевое и операция по показаниям (группа 2) – 74 пациентов;
- третья группа состояла из 12 человек (группа 3) – им проведено химиотерапевтическое лечение и хирургическое лечение, по экстренным показаниям – это паллиативная группа пациентов, (лучевая терапия у одного пациента в анамнезе, которая была проведена не в полном объеме, в другом учреждении).

Несмотря на малочисленность и не соответствие 3 группы двум другим, все же было принято решение оставить эту группу для анализа причины проведения лекарственного лечения, оценки результатов выживаемости. В анализе данных и статистическом сравнении данных с 1 и 2 группами не участвовали. Первая и вторая группы были сопоставимы по представленным клиническим данным, данные будут представлены ниже.

2.13.2 Общая характеристика пациентов

с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

Общая характеристика групп пациентов с местно-распространенной опухолью гортани из 160 человек, представлена следующим образом. Средний возраст пациентов составил $63,94 \pm 9$ лет. По гендерному признаку пациенты распределены следующим образом: мужчин составило – 145 человек (90%), а женщин – 15 (10%), данные представлены в сводной таблице 2 (характеристика всех групп)

Возрастная и половая структура когорты пациентов и групп пациентов представлена в таблице 2. Нами было выявлено, что пациенты, которым проведено только химиотерапевтическое лечение (рисунок 48), имели статистически значимо больший возраст по сравнению с группой 1 и группой 2 ($p=0,0014$ и $0,0203$, соответственно), при этом значимых различий в возрасте между группами хирургического и химиолучевого лечения выявлено не было ($p=0,0740$).

Таблица 2 – Характеристика всех групп

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст	61,8 (8,3)	65,0 (9,4)	71,5 (6,2)	0,0015
Мужской пол	68/74 (91,9%)	67/74 (90,5%)	10/12 (83,3%)	0,6426
Инвазия в хрящи гортани	38/74 (51,3%)	33/74 (44,6%)	–	0,51045
Инвазия в щитовидную железу	15/74 (20,3%)	13/74 (17,6%)	–	0,833765
Распространение на гортаноглотку	25/74 (33,8%)	22/74 (29,7%)	–	0,723981
Распространение на мягкие ткани	22/74 (29,7%)	20/74 (27,0%)	–	0,855325
Распространение на шейный отдел пищевода	14/74 (18,9%)	11/74 (14,86%)	–	0,660827
Трахеопищеводный свищ	3/74 (4,1%)	–	–	–
cT3	50/74 (67,6%)	54/74 (72,3%)	3/12 (30,0%)	0,004615
cT4	24/74 (32,4%)	20/74 (27,7%)	9/12 (40,0%)	0,004615

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
cN0	40/74 (54,0%)	42/74 (56,7%)	5/12 (41,6%)	0,337723
cN1	16/74 (21,6%)	14/74 (18,9%)	3/12 (25,0%)	0,337723
cN2	18/74 (24,3%)	16/74 (21,6%)	2/12 (16,7%)	0,337723
cN3	–	2/74 (2,7%)	2/12 (16,7%)	0,337723
Голосовой отдел (связочный отдел)	53/74 (71,6%)	43/74 (58,1%)	5/12 (41,6%)	0,2447
Передняя комиссура гортани	2/74 (2,7%)	8/74 (10,8%)	1/12 (8,3%)	0,2447
Надголосовой отдел	11/74 (14,9%)	13/74 (17,6%)	3/12 (25,0%)	0,2447
Надгортанник	4/74 (5,4%)	8/74 (10,8%)	–	0,2447
Подголосовой отдел	2/74 (2,7%)	2/74 (2,7%)	3/12 (25,0%)	0,2447

При анализе данных третьей группы выявлено что распространенность опухолевого процесса на все структуры, описанные ранее в таблице, а т.к. в сравнении и статистическом анализе они не участвовали с обеими группами, данные обобщены по третьей группе.

При анализе данных первичной локализации опухоли, в 71,6% случаев в 1 группе пациентов опухоль локализовалась в голосовом отделе, в 58,1% случаев во 2 группе, реже всего в подголосовом отделе гортани – в 2,7% случаев, в третьей группе – чаще всего первичная опухоль тоже в голосовом отделе.

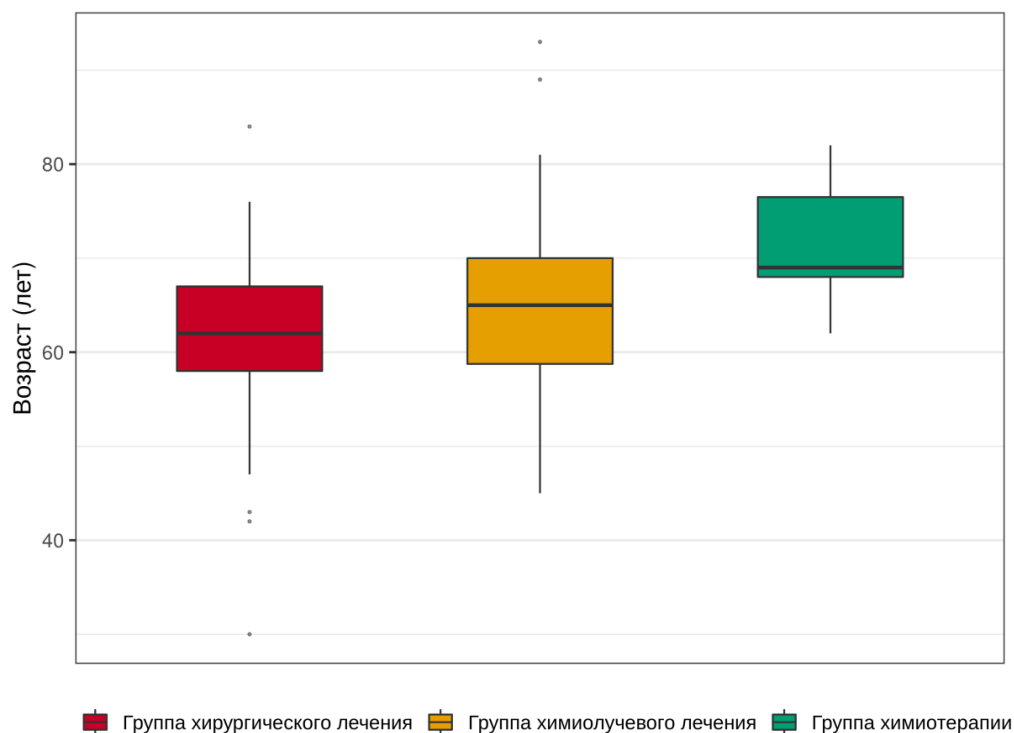


Рисунок 48 – Возраст пациентов в группах лечения

Возрастная и половая структура когорты пациентов и групп пациентов представлена в таблице 3. Ниже представлены данные сопоставления между возрастом и полом во всех группах.

Таблица 3 – Возрастная и половая структура пациентов.

Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст, лет	63,9 (9,1)	61,8 (8,3)	65,0 (9,4)	71,5 (6,2)	0,0015
	64,0	62,0	65,0	69,0	
	(59,0-69,0)	(58,0-67,0)	(58,8-70,0)	(68,0-76,5)	
Мужской пол	145/160 (90,6%)	68/74 (91,9%)	67/74 (90,5%)	10/12 (83,3%)	0,6426

Учитывая малочисленность 3 группы, несопоставимость к 1 и 2 группам по характеристикам, она была исключена из статистического сравнения с 1 и 2 группами, но оставлена для демонстрации возможностей лечения, учитывая тяжелую группу паллиативных пациентов. При анализе данных вредных привычек у пациентов в виде курения, злоупотребления алкоголем в определенные периоды жизни, из 160 пациентов – алкоголем злоупотребляли – 57 (35,6%) пациентов. Курение у пациентов отмечалось в 124 (77,5%) случаях.

Нами был проведен анализ результатов сбора данных о вредных привычках у пациентов и выявлено, что большая интенсивность курения была отмечена в группе химиолучевой терапии (2 группа), хотя статистически значимых различий не отмечено.

Результаты исследования распространённости вредных привычек представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распространённость вредных привычек в когорте и группах пациентов

Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Курение	124/160 (77,5%)	56/74 (75,7%)	59/74 (79,7%)	9/12 (75,0%)	0,8013
Курение, пачко-лет	21,1 (17,0) 20,0 (10,0-40,0)	18,3 (15,4) 10,0 (3,2-30,0)	25,2 (18,0) 30,0 (10,0-40,0)	13,5 (14,0) 10,0 (7,5-13,8)	0,0152
Употребление алкоголя	57/160 (35,6%)	26/74 (35,1%)	30/74 (40,5%)	1/12 (8,3%)	0,0925

Была выявлена большая интенсивность курения пациентов, проходивших химиолучевую терапию (группа 2) по сравнению с группой хирургического

лечения (группа 1) ($p=0,041$), статистически значимых различий при сравнении группы химиотерапии (группа 3) с группой химиолучевой терапии (группа 2) ($p=0,070$) и группой хирургического лечения группа 1) ($p=0,421$) выявлено не было (рисунок 49).

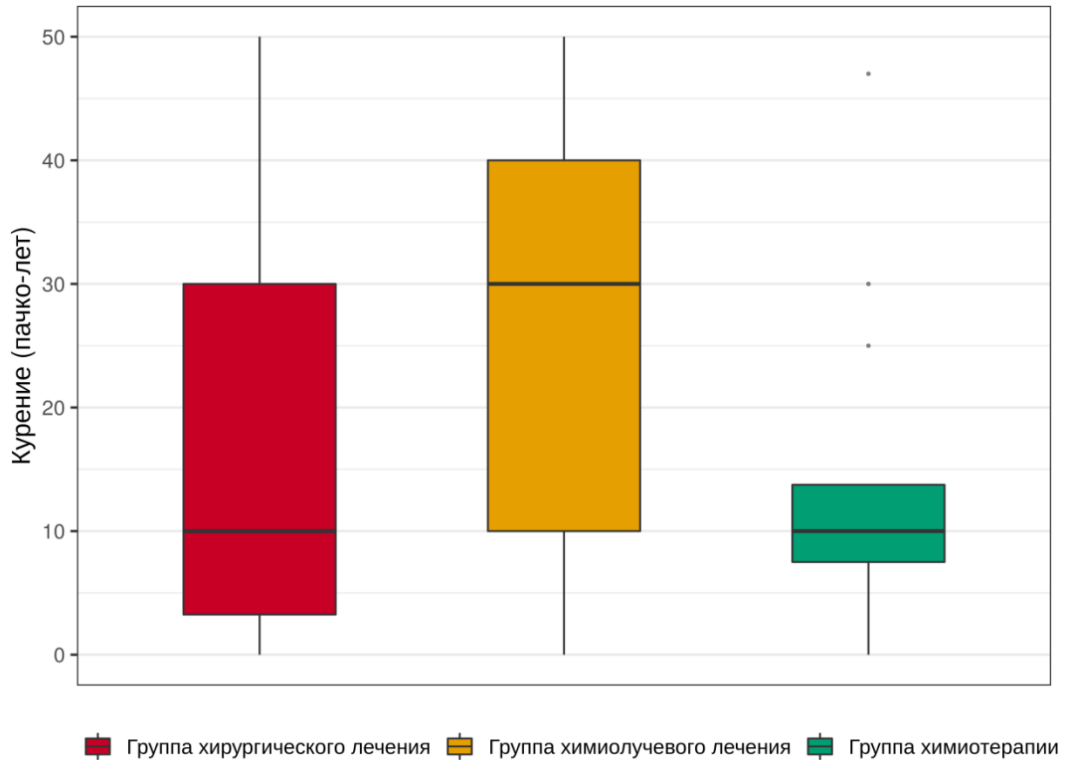


Рисунок 49 – Интенсивность курения среди пациентов в группах лечения

При оценке данных о пациентах, употребляющих алкоголь, отмечено, что в 1 и 2 группах практически одинаков результат, в первой группе – 35,1% употребления, а во второй – 40,5%, статистически значимых отличий не было. А при оценке в целом вредных привычек, в данной категории пациентов, среди всех пациентов курение – составило – 77,5%, а употребление алкоголя – 35,6% среди всех пациентов.

В статистическом анализе данных результатов лечения участвовало две основные группы: 1 группа – хирургического лечения, 2 группа – химиолучевая. Ниже представлена сравнительная таблица данных 5, о включенных в исследование пациентов 1 и 2 групп. Сравнение данных обеих групп между собой

по возрасту, полу, распространенности опухолевого процесса, какие структуры вовлечены в опухолевый процесс, по стадии распространения опухолевого процесса, а также о первичной локализации опухолевого очага.

При анализе данных таблицы 5 выявлено, что все пациенты были градированы на 3 и 4 стадию заболевания, из них в первую группу вошли пациенты с T3 – 50 человек, с T4 – 24 пациента. Во второй группе – химиолучевых больных – с T3 – 54 пациента, с T4 – 20 пациентов. По данным регионарного метастазирования – данные также были сопоставимы. Так, например, пациенты с N2 – в первой и второй группе были – 24,3% и 21,6% соответственно. По локализации первичного очага в первой группе – чаще всего локализовалась первичная опухоль в голосовом отделе – у 53 пациентов (71,6%), во второй группе у 43 пациентов (58,1%).

Таблица 5 – Характеристика и сравнение обеих групп 1 и 2

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Возраст	61,8 (8,3)	65,0 (9,4)	0,04
Мужской пол	68/74 (91,9%)	67/74 (90,5%)	0,7
Инвазия в хрящи гортани	38/74 (51,3%)	33/74 (44,6%)	0,51045
Инвазия в щитовидную железу	15/74 (20,3%)	13/74 (17,6%)	0,833765
Распространение на гортаноглотку	25/74 (33,8%)	22/74 (29,7%)	0,723981
Распространение на мягкие ткани	22/74 (29,7%)	20/74 (27,0%)	0,855325
Распространение на шейный отдел пищевода	14/74 (18,9%)	11/74 (14,86%)	0,660827
Трахеопищеводный свищ	3/74 (4,1%)	–	–
cT3	50/74 (67,6%)	54/74 (72,3%)	0,589527
cT4	24/74 (32,4%)	20/74 (27,7%)	0,589527
cN0	40/74 (54,0%)	42/74 (56,7%)	0,740844

Продолжение таблицы 5

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
cN1	16/74 (21,6%)	14/74 (18,9%)	0,837986
cN2	18/74 (24,3%)	16/74 (21,6%)	0,845
cN3	–	2/74 (2,7%)	–
Голосовой отдел (связочный отдел)	53/74 (71,6%)	43/74 (58,1%)	0,121223
Передняя комиссура гортани	2/74 (2,7%)	8/74 (10,8%)	0,101542
Надголосовой отдел	11/74 (14,9%)	13/74 (17,6%)	0,823532
Надгортанник	4/74 (5,4%)	8/74 (10,8%)	0,3666
Подголосовой отдел	2/74 (2,7%)	2/74 (2,7%)	0,6122

Для выявления в дальнейшем, в исследовании потенциальных предикторов осложнений заболевания и в процессе лечения, принято решение об анализе данных сопутствующей патологии пациентов данной группы. Произведен также анализ сопутствующих заболеваний у всей когорты пациентов (160 человек). Анализируются такие заболевания как сахарный диабет, ОНМК, Ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия, гепатит, ХОБЛ, язвенная болезнь, ВИЧ инфекция, хроническая сердечная недостаточность, болезнь соединительной ткани, ХБП, деменция, болезни периферических сосудов. Данные о сопутствующей патологии во всех группах представлены на рисунке 72. Чаще всего встречались: хроническая сердечная недостаточность – 45,6% случаев, хроническая обструктивная болезнь легких – в 40% случаев, ишемическая болезнь сердца – в 37,5% случаев (рисунок 50).

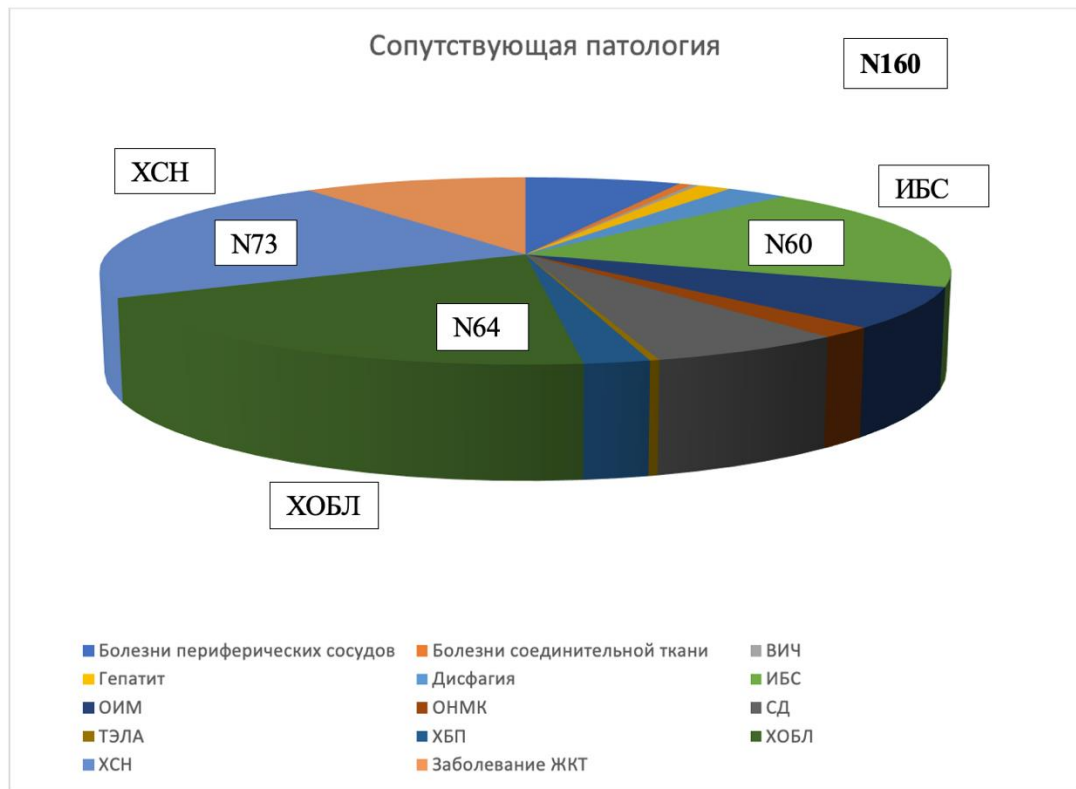


Рисунок 50 – Частота выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани у пациентов всех трех групп

Таким образом, распределение сопутствующих заболеваний во всех трех группах в анамнезе по наличию или отсутствию их представлены следующим образом: сахарный диабет (СД) выявлен в 21 (13,1%) случае, из 160 пациентов (100%); острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе у пациентов выявлен у 23 (14,4%), не определялся в анамнезе у 137 пациентов. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – были выявлены у 6 (3,8%) пациентов, отсутствие – 154 человека; ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлено у 60 (37,5%) пациентов, отсутствие ее – у 100 человек; тромбоэмболия отмечалась в анамнезе у – 1 человека (0,6%), отсутствие ее у 159 (99,4%); различные виды гепатита выявлены у 5 (3,1%) пациентов, а отсутствие – у 155 (96,9%) человек; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у 64 (40,0%) человек, отсутствие у 96 (60,0%) пациентов; заболевание желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) у 33 (20,6%) человек; ВИЧ инфекция – отмечалась в анамнезе у – 1 (0,6%) человека, отсутствие ее у 159 (99,4%); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 73 (45,6%) выявлено данное заболевание, у 87 (54,4%) пациентов оно отсутствовало; Болезни соединительных тканей выявлены у 2 (1,2%) пациентов, отсутствовала данная болезнь у 158 (98,8%) человек; хроническая болезнь почек (ХБП) отмечалась в анамнезе отмечалась у 7 пациентов (4,4%), у 153 (95,6%) пациентов данная болезнь не зарегистрирована; деменция у всех 160 (100%) пациентов не отмечалась; болезни периферических сосудов отмечено у 23 (14,4%) пациентов, а отсутствие этого отмечено у 137 (85,5%) пациентов; дисфагия отмечена у 9 (5,6%) пациентов (в 1 группе – у 7 пациентов и у 1 пациента во 2 группе).

Результаты исследования в сравнении по распространённости сопутствующей патологии в 1 и 2 группе представлены в таблице 6. Нами не было обнаружено статистически значимых различий между группами лечения относительно частоты различных сопутствующих заболеваний.

Таблица 6 – Распространённость сопутствующей патологии в когорте и группах пациентов

Патология	Группа 1	Группа 2	p
Болезни периферических сосудов	12/74 (16,2%)	10/74 (13,5%)	0,817264
Болезни соединительной ткани	1/74 (1,4%)	1/74 (1,4%)	1,0
ВИЧ	–	1/74 (1,4%)	–
Гепатит	4/74 (5,4%)	1/74 (1,4%)	0,36286
Дисфагия	7/74 (9,5%)	1/74 (1,4%)	0,069129
ИБС	21/74 (28,4%)	34/74 (45,9%)	0,041229
ОИМ	9/74 (12,2%)	11/74 (14,9%)	0,809987
ОНМК	1/74 (1,4%)	4/74 (5,4%)	0,36286
СД	10/74 (13,5%)	11/74 (14,9%)	1,0

Продолжение таблицы 6

Патология	Группа 1	Группа 2	p
ТЭЛА	–	1/74 (1,4%)	–
ХБП	6/74 (8,1%)	1/74 (1,4%)	0,121398
ХОБЛ	32/74 (43,2%)	30/74 (40,5%)	0,876682
ХСН	32/74 (43,2%)	36/74 (48,6%)	0,620723
Заболевание ЖКТ	15/74 (20,3%)	16/74 (21,6%)	1,0

У части пациентов отмечалось в сопутствующей патологии – язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, хронический колиты, данная патология была нами объединена в одну группу – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данная патология отмечена у 20,6% пациентов из общего количества пациентов со злокачественной опухолью гортани

Проведен анализ общеклинического состояния пациента на основании тех данных, которые удалось получить из архивных материалов. Результаты исследования клинического статуса пациентов: медианное значение CCS составило 5 (4-7) баллов, 2/24 (8,3%) пациентов имели 2 класс по ASA, 21/24 (87,5%) – 3 класс, 21/24 (87,5%) – 4 класс. 15/67 (22,4%) пациентов имели 1 по классификации ECOG.

Произведен анализ данных компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, оценивались данные лучевой диагностики для уточнения степени распространения опухоли на соседние структуры и органы.

В таблице 7 представлены результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием. Нами выявлено, что статистически значимых различий не определялось, группы по распространенности опухолевого процесса по данным КТ и МРТ были полностью сопоставимы. Чаще всего отмечалось распространение опухолевого процесса на хрящи гортани в 38 случаях (51,3%) из 74 в 1 группе хирургического лечения и в 33 (44,6%) из 74 представленных во

2 группе химиолучевого лечения. Также распространение на щитовидную железу и на мягкие ткани шеи – были полностью сопоставимы по статистическим данным.

Таблица 7 – Результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием

Распространение опухолевого процесса	Группа 1	Группа 2	p
Инвазия в хрящи гортани	38/74 (51,3%)	33/74 (44,6%)	0,51045
Инвазия в щитовидную железу	15/74 (20,3%)	13/74 (17,6%)	0,833765
Распространение на гортаноглотку	25/74 (33,8%)	22/74 (29,7%)	0,723981
Распространение на мягкие ткани	22/74 (29,7%)	20/74 (27,0%)	0,855325
Распространение на шейный отдел пищевода	14/74 (18,9%)	11/74 (14,9%)	0,660827
Трахеопищеводный свищ	3/74 (4,1%)	–	–

В таблице 8 представлены данные о распространенности опухолевого процесса в третьей группе пациентов, данные представлены для анализа и характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 8 – Данные о распространенности опухолевого процесса в 3 группе пациентов по данным КТ и МРТ исследования

Распространение опухолевого процесса	Группа 3
Инвазия в хрящи гортани	1/12 (8,3%)
Инвазия в щитовидную железу	7/12 (58,3%)
Распространение на гортаноглотку	9/12 (75,0%)
Распространение на мягкие ткани	2/12 (16,6%)
Распространение на шейный отдел пищевода	2/12 (8,3%)
Трахеопищеводный свищ	4/12 (33,3)

При оценке стадии опухолевого процесса по классификации TNM, данные о стадии заболевания взяты из первичной документации пациента, ранее проведенного лечения. Все данные не удалось восстановить из представленных документов. На момент обращения у пациентов по данным МРТ и КТ, УЗИ мягких тканей шеи, результатов ФБС и ФГДС-исследований был установлен уже местно-распространенный рак гортани со стадией T3-T4, данные представлены в сводной таблице в описании общей группы пациентов с раком гортани.

В таблице 9 представлены данные о локализации первичной опухоли и ее гистологической принадлежности. Выявлено, что чаще всего первичная опухоль располагалась в голосовом отделе в 71,6% случаях в первой хирургической группе и в 58,1% случаях во второй химиолучевой группе.

Таблица 9 – Результаты морфологического исследования опухоли и анатомическая локализация первичной опухоли

Показатель		Группа 1	Группа 2	p
Локализация опухоли	голосовой отдел (связочный отдел)	53/74 (71,6%)	43/74 (58,1%)	0,121223
	передняя комиссура гортани	2/74 (2,7%)	8/74 (10,8%)	0,101542
	надголосовой отдел	11/74 (14,9%)	13/74 (17,6%)	0,823532
	надгортанник	4/74 (5,4%)	8/74 (10,8%)	0,3663
	подголосовой отдел	2/74 (2,7%)	2/74 (2,7%)	1,0
Гистологический тип	аденокарцинома	–	1/74 (1,4%)	–
	плоскоклеточный неороговевающий рак	16/74 (21,6%)	17/74 (22,9%)	1,0
	плоскоклеточный ороговевающий рак	58/74 (78,4%)	56/74 (75,7%)	0,845074

Продолжение таблицы 9

Показатель		Группа 1	Группа 2	p
Степень дифференцировки	высокодифференцированный	26/74 (35,1%)	24/74 (32,4%)	0,862028
	умеренно-дифференцированный	38/74 (51,4%)	40/74 (54,1%)	0,869228
	низкодифференцированный	10/74 (13,5%)	10/74 (13,5%)	1,0

При анализе данных гистологической принадлежности первичной опухоли выявлено, плоскоклеточный ороговевающий рак в первой группе – выявлен 58 (78,4%) случаях, а плоскоклеточный неороговевающий – в 16 из 74 (21,6%) пациентов. Также по степени дифференцировки в 1 группе пациентов – высокодифференцированный рак выявлен – 26/74 (35,1%), чаще определялся умеренно-дифференцированный – 38/74 (51,4%), во второй группе умеренно-дифференцированный рак выявлен в 40/74 (54,1%) случаях.

Выполнено сравнение данных анатомической локализации первичной опухоли с данными гистологического заключения ее, не было выявлено статистически значимой связи результатов гистологического исследования с анатомической локализацией первичной опухоли.

Средняя протяженность опухоли составила 33,1 (19,1) мм, медианная – 30,0 (20,0-45,0) мм. Медианное сужение просвета органа опухолью составило 2 (1-4) мм.

2.14 Клинико-морфологическая характеристика групп пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

В данную группу всего вошло 97 (100%) пациентов, данные собраны из базы данных программы Виста-Мед, архивных историй болезни, амбулаторных

карт и протоколов операции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 2009 года по 2018 год. Поскольку с данной нозологической формой рака до 2008 года крайне редко обращались пациенты в центр для лечения, обращение пациентов для оказания онкологической помощи зафиксированных ранее, были в крайне запущенном и тяжелом состоянии, эти пациенты не вошли по критериям включения в данное исследование и, следовательно, нами были изучены их данные и исключены из данной группы.

Данная когорта включенных в исследование пациентов из 97 человек, была полностью изучена, подобрана по критериям включения, в процессе изучения и анализа возникла необходимость распределить всех пациентов на три определенные группы, статистически правильным, а также с учетом анализа обзора литературы. Выполнено распределение их по первичному виду оказания помощи аналогично распределение групп пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани, т.е., распределение на группы пациентов в зависимости от вида оказания помощи: хирургическое, лучевое или лекарственное лечение, которое было выбрано для пациента первичным и основным в плане комбинированного лечения на первичном этапе их обращения в стационар.

2.14.1 Распределение по группам с раком шейного отдела пищевода

Группа пациентов с раком шейного отдела пищевода составила 97 человек и была распределена следующим образом по 3 группам. По первичному основному виду оказания помощи, которым в плане комбинированного лечения было выполнено – **первым этапом** хирургическое вмешательство распределены в 1 группу пациентов, во 2 группе пациенты, основным лечением которых являлось химиолучевое лечение, были оперированы по показаниям; в 3 группе – основным лечением было химиотерапевтическое и только по экстренным показаниям хирургическое. Группы по количеству человек распределены следующим образом:

- группа пациентов, которым выполнено на первичном этапе хирургическое лечение, далее химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение – данная группа пациентов составила 48 человека – 1 группа;
- группа пациентов, которым проводилось на первичном этапе, как основной метод – химиолучевое, затем химиотерапевтическое лечение и оперативное вмешательство было выполнено по показаниям – 30 пациентов – 2 группа;
- третья группа состояла из 19 человек – им проведено химиотерапевтическое лечение – 3 группа.

В таблице 10 представлены данные о всех трех группах пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.

Таблица 10 – Характеристика пациентов всех групп со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст	59,1 (8,4)	60,9 (12,4)	56,8 (11,3)	0,7752
Мужской пол	31/48 (64,6%)	20/30 (66,7%)	13/19 (68,4%)	≈1
Масса тела, кг	68,5 (15,5)	67,7 (15,6)	59,9 (12,8)	0,0394
Рост, см	169,4 (9,3)	169,3 (9,4)	169,4 (10,0)	0,9001
ИМТ, кг/м ²	23,8 (4,6)	23,4 (4,3)	20,7 (3,2)	0,0130
Глубина инвазии, мм	2,4 (3,8)	1,8 (2,3)	6,1 (3,0)	0,0149
cT3	20/48 (41,6%)	17/30 (56,6%)	11/19 (57,9%)	0,4
cT4	28/48 (58,3%)	13/30 (43,3%)	8/19 (42,1%)	0,4
cN0	5/48 (10,4%)	6/30 (20,0%)	2/19 (10,5%)	0,939986
cN1	27/48 (56,2%)	15/30 (50,0%)	9/19 (47,3%)	0,939986
cN2	13/48 (27,0%)	9/30 (30,0%)	5/19 (26,3%)	0,939986
cN3	3/48 (6,25%)	–	1/19 (5,2%)	0,939986

Произведен анализ всех представленных данных. Данные полностью сопоставимы, статистически значимых различий не имеют.

2.14.2 Клинико-морфологическая характеристика пациентов

Возрастная и половая структура, а также антропометрические характеристики когорты пациентов и групп пациентов представлены в таблице 11. Нами было выявлено, что (рисунок 51), пациенты, которым проведено только химиотерапевтическое лечение имели статистически значимо меньший индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с группой 1 и группой 2 ($p=0,032$ и $0,034$, соответственно), при этом значимых различий в возрасте между группами хирургического и химиолучевого лечения выявлено не было ($p=0,969$).

Таблица 11 – Сравнение данных 1 и 2 группы пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Возраст	59,1 (8,4)	60,9 (12,4)	0,4589
Мужской пол	31/48 (64,6%)	20/30 (66,7%)	0,954986
Масса тела, кг	68,5 (15,5)	67,7 (15,6)	0,5342701
Рост, см	169,4 (9,3)	169,3 (9,4)	0,498489
ИМТ, кг/м ²	23,8 (4,6)	23,4 (4,3)	0,441974
Глубина инвазии, мм	2,4 (3,8)	1,8 (2,3)	0,036
cT3	20/48 (41,6%)	17/30 (56,6%)	0,93104
cT4	28/48 (58,3%)	13/30 (43,3%)	0,29021
cN0	5/48 (10,4%)	6/30 (20,0%)	0,396034
cN1	27/48 (56,2%)	15/30 (50,0%)	0,760173
cN2	13/48 (27,0%)	9/30 (30,0%)	0,984129
cN3	3/48 (6,25%)	–	–

В целом при анализе данных, что представлено в таблице 11, выявлено, что среди 1 и 2 групп чаще всего злокачественной опухолью заболели мужчины

в 64 (66,0%) случаях из 97 (100%) включенных в исследование, с индексом массы тела не более 24 (1 и 2 группе) и 21 в третьей группе, средний возраст составил 59-61 год. Данные полностью сопоставимы, статистических различий не имеют.

При анализе данных отдельно химиотерапевтической группы выявлено, как указано ранее, что индекс массы тела у данной группы пациентов составляет 20,7 (рисунок 51), глубина инвазии опухоли 6,1 в сравнении с 1 и 2 группой. В первой группе глубина инвазии составила 2,4 мм, а во второй – 1,8 мм, что говорит о степени распространенности опухолевого процесса в 3 группе и причине лечения лекарственным способом, без операции и лучевой терапии из-за возможных рисков жизнеугрожающих осложнений (таблица 12).

Таблица 12 Характеристика 3 группы пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Характеристика	Группа 3
Возраст	56,8 (11,3)
Мужской пол	13/19 (68,4%)
Масса тела, кг	59,9 (12,8)
Рост, см	169,4 (10,0)
ИМТ, кг/м ²	20,7 (3,2)
Глубина инвазии, мм	6,1 (3,0)
cT3	11/19 (57,9%)
cT4	8/19 (42,1%)
cN0	2/19 (10,5%)
cN1	9/19 (47,3%)
cN2	5/19 (26,3%)
cN3	1/19 (5,2%)

На рисунке 51 представлена сравнительная характеристика индекса массы тела среди всех трех групп, включенных в исследование.

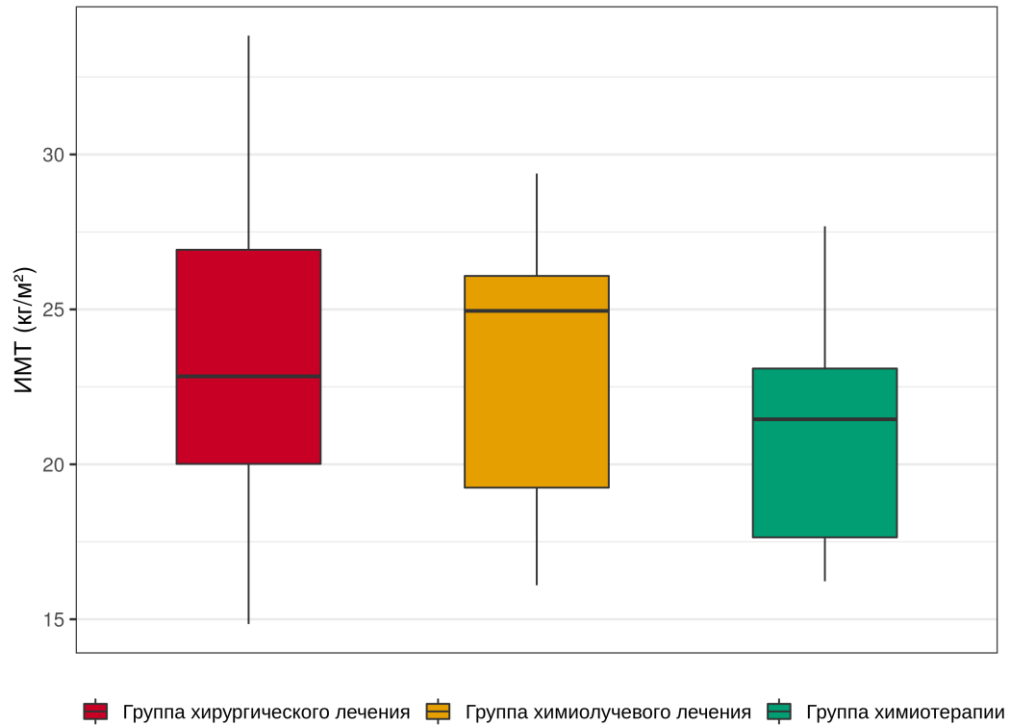


Рисунок 51 – Индекс массы тела пациентов в группах лечения

Производя анализ вредных привычек, в таблице 13 представлена распространенность курения и употребления алкоголя в когорте в целом и группах лечения.

Таблица 13 – Распространённость вредных привычек в когорте и группах пациентов

Характеристика	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Курение	61/97 (62,9%)	31/48 (64,6%)	19/30 (63,3%)	11/19 (57,9%)	0,9242
Курение, пачко-лет	18,6 (18,1) 15,0 (0,0-30,0)	19,5 (18,6) 17,5 (0,0-31,0)	18,4 (17,8) 17,5 (0,0-37,5)	16,4 (18,1) 10,0 (0,0-30,0)	0,8273
Употребление алкоголя	64/97 (66,0%)	33/48 (68,8%)	19/30 (63,3%)	12/19 (63,2%)	0,8479

Злоупотребление алкоголем и курением входит в паспорт личности страдающего раком шейного отдела пищевода. Курильщики среди этой группы пациентов составило 62,9% пациентов, в 66% случаев страдающих и употребляющих алкоголь из 97 (100%) проанализированных данных.

При анализе данных наличия сопутствующей патологии, хронических заболеваний у пациентов, выявлены следующие заболевания. Выявлены: сахарный диабет выявлен у 4 (4,1%) пациентов, в 93 случаях отсутствовал данный диагноз; острый инфаркт миокарда выявлен в анамнезе у 5 (5,2%) пациентов; острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – было выявлено у 3 (3,1%) пациентов, отсутствие – 94 (96,9%) человека; ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлено у 30 (30,9%) пациентов, отсутствие ее – у 67 (69,1%) человек; тромбоэмболия в анамнезе выявлена у 2 (2,1%) пациентов; вирусный гепатит С анамнезе выявлен у 4 (4,1%) пациентов; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у 38 (39,2%) человек, отсутствие у 59 (60,8%) пациентов; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявлена у 18 (18,6%) человек, а отсутствие – 79 (81,4%) пациентов; ВИЧ инфекция – в анамнезе не отмечалась; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отмечена в анамнезе у 15 пациентов (15,5%), у 82 (84,5%) пациентов не наблюдалась; болезни соединительных тканей у данной группы в анамнезе не определялись; хроническая болезнь почек (ХБП) выявлена у 2 (2,1%); деменция у всех 97 (100%) пациентов не отмечалась; болезни периферических сосудов также не отмечено ни у одного пациента.

Результаты исследования распространённости сопутствующей патологии представлены на рисунках 52, 53 и в таблице 14. Нами не было обнаружено статистически значимых различий между группами лечения относительно частоты различных сопутствующей заболеваний среди всех трех групп.

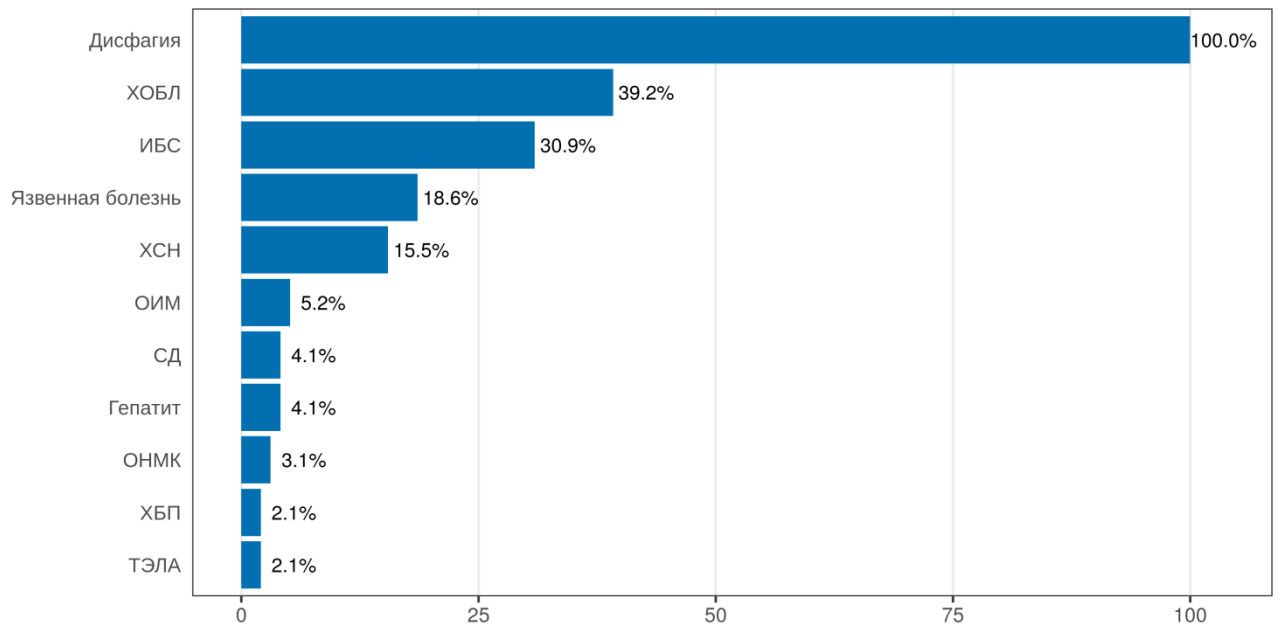


Рисунок 52 – Частота выявления сопутствующих заболеваний у пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода

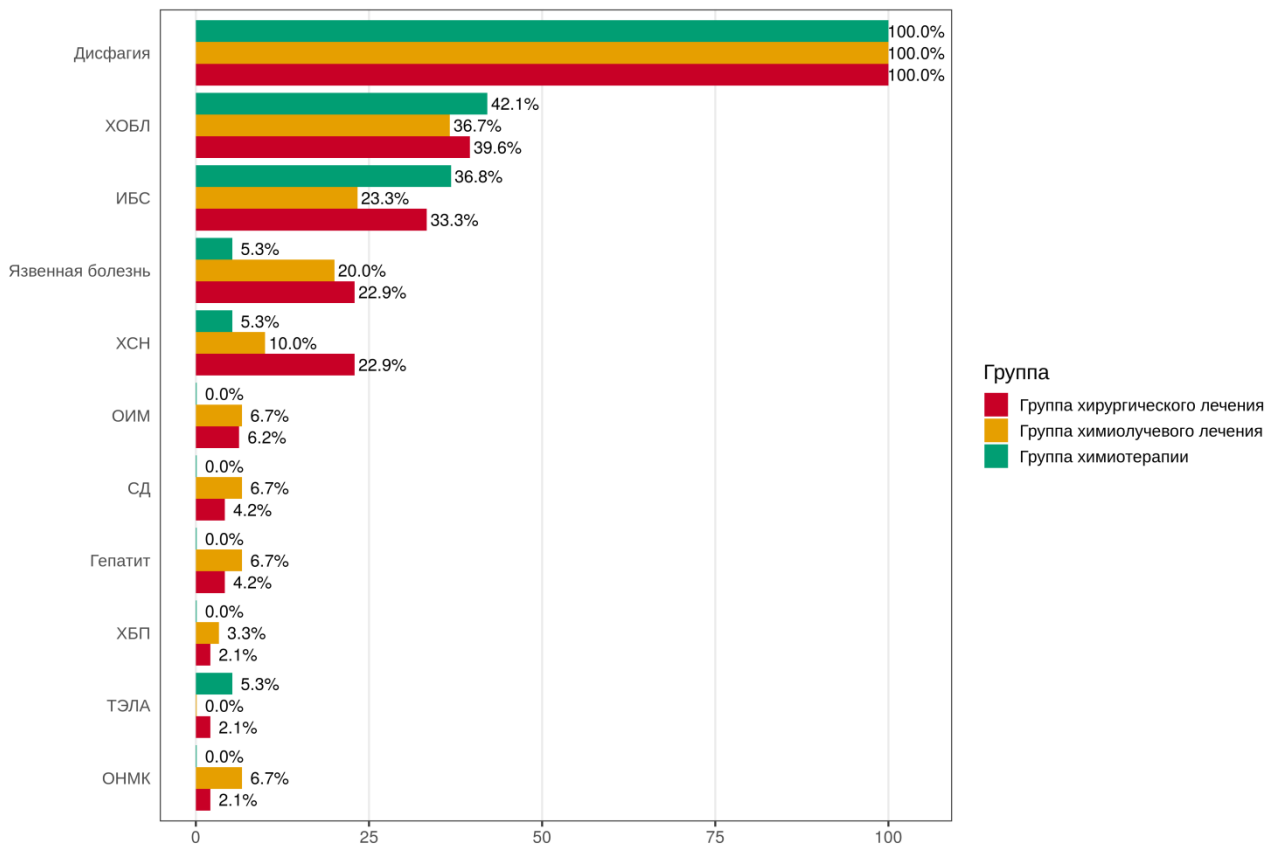


Рисунок 53 – Частота выявления сопутствующих заболеваний в группах лечения

Таблица 14 – Распространённость сопутствующей патологии в когорте и группах пациентов

Патология	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Гепатит	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,6647
Дисфагия	97/97 (100,0%)	48/48 (100,0%)	30/30 (100,0%)	19/19 (100,0%)	–
ИБС	30/97 (30,9%)	16/48 (33,3%)	7/30 (23,3%)	7/19 (36,8%)	0,5233
ОИМ	5/97 (5,2%)	3/48 (6,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,7024
ОНМК	3/97 (3,1%)	1/48 (2,1%)	2/30 (6,7%)	–	0,4396
СД	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	–	0,6647
ТЭЛА	2/97 (2,1%)	1/48 (2,1%)	–	1/19 (5,3%)	0,4485
ХБП	2/97 (2,1%)	1/48 (2,1%)	1/30 (3,3%)	–	≈1
ХОБЛ	38/97 (39,2%)	19/48 (39,6%)	11/30 (36,7%)	8/19 (42,1%)	0,9260
ХСН	15/97 (15,5%)	11/48 (22,9%)	3/30 (10,0%)	1/19 (5,3%)	0,1740
Заболевания ЖКТ	18/97 (18,6%)	11/48 (22,9%)	6/30 (20,0%)	1/19 (5,3%)	0,2293

Также выполнено сравнение групп 1 и 2 между собой по сопутствующей патологии, статистически значимых различий выявлено не было (таблица 15).

Таблица 15 – Распространённость сопутствующей патологии в 1 и 2 группах пациентов

Патология	Группа 1	Группа 2	р
Гепатит	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
Дисфагия	48/48 (100,0%)	30/30 (100,0%)	1,0
ИБС	16/48 (33,3%)	7/30 (23,3%)	0,169496
ОИМ	3/48 (6,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
ОНМК	1/48 (2,1%)	2/30 (6,7%)	0,675269

Продолжение таблицы 15

Патология	Группа 1	Группа 2	p
СД	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
ТЭЛА	1/48 (2,1%)	–	–
ХБП	1/48 (2,1%)	1/30 (3,3%)	1,0
ХОБЛ	19/48 (39,6%)	11/30 (36,7%)	0,98532
ХСН	11/48 (22,9%)	3/30 (10,0%)	0,253057
Заболевания ЖКТ	11/48 (22,9%)	6/30 (20,0%)	0,982702

Выше представлен рисунок 52 и из таблицы 14, дисфагия отмечена в 100% случаях, у всех 97 пациентов со злокачественной опухолью пищевода, причем во всех трех группах, у всех пациентов.

В таблице 17 и на рисунке 54 представлены результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием. Нами была выявлена статистически значимо большая частота выявления инвазии в трахею из группы химиотерапевтического лечения по сравнению с группами химиолучевого и хирургического лечения, а также статистически значимо большая протяженность опухолевого процесса от резцов в группе хирургического лечения, (что объясняет тактику онкологов о принятии решения в плане лечения в данной 1 группе пациентов – первым этапом хирургический этап) и распространенность опухоли и глубина инвазии у пациентов в группе химиотерапевтического лечения.

В исследование по шкале ASA (таблица 16) были включены не все пациенты, те данные, которые удалось получить из документов, представлены в анализе. В исследование вошли 79 пациентов из 97. Чаще всего в данной группе пациентов отмечено, что больше всего пациентов 69 (87,3%) из 79 (100%) включенных в анализ по шкале ASA градировались как ASA 3. Оценку ECOG статуса выполнили у всех 97 пациентов. По общему состоянию – ECOG статус-1 – установлен чаще всего – в 87 случаях (89,7%) из 97 (100%) включенных в анализ.

Результаты оценки клинического статуса пациентов представлена в таблице 16, статистически значимых различий между группами также обнаружено не было.

Таблица 16 – Клинический статус пациентов

Характеристика		Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
CCS		5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,5)	0,2270
ASA	2	6/79 (7,6%)	5/44 (11,4%)	–	1/13 (7,7%)	0,5069
	3	69/79 (87,3%)	36/44 (81,8%)	21/22 (95,5%)	12/13 (92,3%)	
	4	4/79 (5,1%)	3/44 (6,8%)	1/22 (4,5%)	–	
ECOG	0	9/97 (9,3%)	5/48 (10,4%)	3/30 (10,0%)	1/19 (5,3%)	0,9527
	1	87/97 (89,7%)	42/48 (87,5%)	27/30 (90,0%)	18/19 (94,7%)	
	2	1/97 (1,0%)	1/48 (2,1%)	–	–	

По данным КТ и МРТ исследований, что наглядно продемонстрировано в таблицах 17, 18 чаще всего было отмечено прорастание первичной опухоли в трахею, в 26 (26,8%) случаях из 97 (100%) изученных, в большей степени отмечено данное распространение в 3 группе пациентов – в 11 случаях. Трахеоэзофагеальные свищи отмечались в 4 (4,1%) случаях из 97 пациентов.

На рисунке 54 представлены все три группы пациентов и сравнительная характеристика по распространенности опухолевого процесса по данным КТ и МРТ исследований.

Таблица 17 – Результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием среди всех групп в сравнении

Распространенность опухолевого процесса	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Инвазия в гортань	18/97 (18,6%)	9/48 (18,8%)	5/30 (16,7%)	4/19 (21,1%)	0,9425
Инвазия в трахею	26/97 (26,8%)	8/48 (16,7%)	7/30 (23,3%)	11/19 (57,9%)	0,0036
Инвазия в щитовидную железу	12/97 (12,4%)	5/48 (10,4%)	3/30 (10,0%)	4/19 (21,1%)	0,439184
Трахеопищеводный свищ	4/97 (4,1%)	2/48 (4,2%)	1/30 (3,3%)	1/19 (5,3%)	≈1
Глубина инвазии, мм	3,0 (3,4) 2,0 (0,0-5,0)	2,4 (3,8) 1,0 (0,0-2,8)	1,8 (2,3) 0,0 (0,0-3,0)	6,1 (3,0) 7,0 (4,0-8,0)	0,0149

Таблица 18 – Результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием в сравнении в 1 и 2 группах

Распространение на соседние структуры по данным лучевых методов исследования	Группа 1	Группа 2	p
Инвазия в гортань	9/48 (18,8%)	5/30 (16,7%)	0,944212
Инвазия в трахею	8/48 (16,7%)	7/30 (23,3%)	0,666073
Инвазия в щитовидную железу	5/48 (10,4%)	3/30 (10,0%)	0,875564
Трахеопищеводный свищ	2/48 (4,2%)	1/30 (3,3%)	0,675269
Глубина инвазии, мм	2,4 (3,8) 1,0 (0,0-2,8)	1,8 (2,3) 0,0 (0,0-3,0)	0,27425

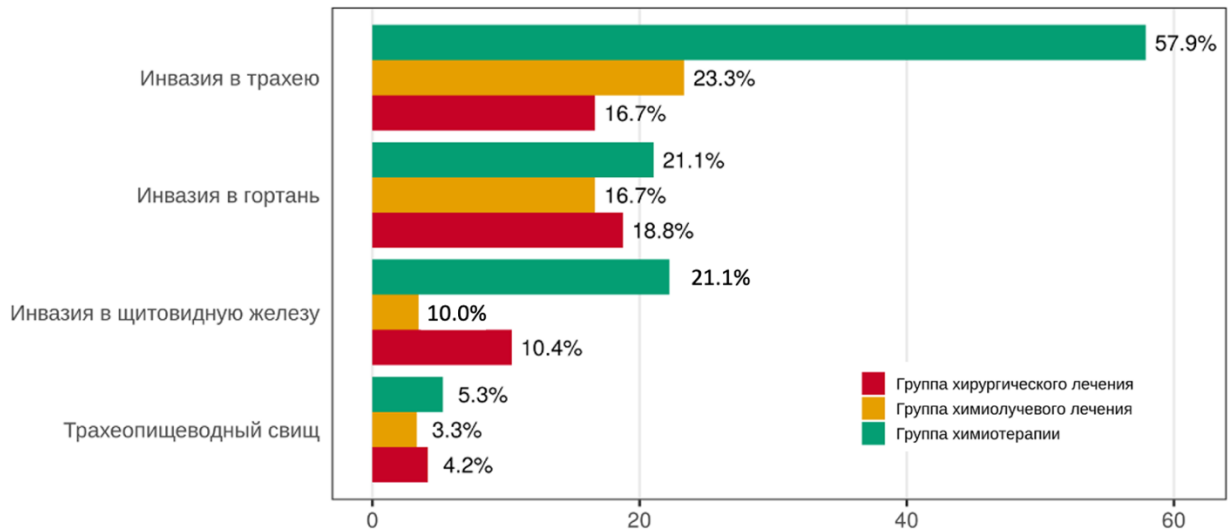


Рисунок 54 – Результаты КТ и МРТ-исследования мягких тканей шеи во всех трех группах лечения

Как видно из рисунка 54, наиболее часто в третьей группе опухолевый процесс распространялся на зону трахеи, что является грозным осложнением заболевания данной нозологической формы опухоли

При анализе данных выполненного эндоскопического исследования (таблица 19) выявлено, что локализация первичной опухоли располагалась от 15,5 до 20,0 см от резцов, протяженность более 62 мм, сужение просвета в среднем до 3 мм в диаметре

Таблица 19 – Результаты данных эндоскопического исследования – фиброфаринэзофагогастроскопии

Поражение	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Локализация опухоли от резцов, см	17,2 (7,3) 18,0 (15,0-20,0)	19,5 (9,0) 20,0 (18,0-26,0)	15,5 (5,0) 17,0 (15,0-18,0)	15,4 (5,5) 16,0 (14,0-18,0)	0,0011
Объем опухоли, см ³	17,7 (44,7) 4,5 (2,0-6,0)	4,5 (0,7) 4,5 (4,2-4,8)	4,7 (5,7) 2,0 (2,0-5,0)	56,7 (88,6) 6,0 (5,5-82,5)	0,1837

Продолжение таблицы 19

Поражение	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Протяженность опухоли, мм	59,8 (42,0)	60,8 (44,4)	62,7 (47,4)	53,2 (26,9)	0,8452
	50,0 (40,0-70,0)	55,0 (40,0-70,0)	50,0 (36,5-69,5)	50,0 (39,5-60,0)	
Распространенность опухоли	3,5 (2,3)	2,6 (2,3)	4,0 (2,2)	4,3 (2,2)	0,0369
	4,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,0-5,5)	4,0 (3,2-6,5)	
Сужение просвета опухолью, мм	4,7 (3,0)	4,3 (3,2)	5,6 (3,0)	3,8 (2,8)	0,1771
	5,0 (2,0-6,5)	5,0 (2,0-6,0)	5,0 (5,0-8,0)	3,0 (1,0-5,2)	

В таблице 20 представлены результаты гистологического исследования опухоли, не было выявлено статистически значимой связи результатов гистологического исследования с назначенным типом лечения.

Таблица 20 – Результаты морфологического исследования опухоли

Показатель		Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Гистологический тип	аденокарцинома	2/97 (2,1%)	1/48 (2,1%)	–	1/19 (5,3%)	0,4069
	низкодифференцированный плоскоклеточный рак	3/97 (3,1%)	2/48 (4,2%)	1/30 (3,3%)	–	
	плоскоклеточный неороговевающий рак	27/97 (27,8%)	15/48 (31,2%)	5/30 (16,7%)	7/19 (36,8%)	
	плоскоклеточный ороговевающий рак	65/97 (67,0%)	30/48 (62,5%)	24/30 (80,0%)	11/19 (57,9%)	

Продолжение таблицы 20

Показатель		Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Степень дифференцировки	высокодифференцированный	16/97 (16,5%)	7/48 (14,6%)	7/30 (23,3%)	2/19 (10,5%)	0,3427
	умереннодифференцированный	67/97 (69,1%)	31/48 (64,6%)	20/30 (66,7%)	16/19 (84,2%)	
	низкодифференцированный	14/97 (14,4%)	10/48 (20,8%)	3/30 (10,0%)	1/19 (5,3%)	

Также при анализе гистологической формы опухоли, чаще всего выявлено, что встречался наиболее часто плоскоклеточный ороговевающий рак – в 65 (67,0%) случаях из 97 изученных и умеренно-дифференцированный рак в 67 (69,1%) случаях из 97 (100%) пациентов. Низкодифференцированный рак встречался в 14 (14,4%) случаях.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

В данных главах будут представлены собственные результаты исследования, лечения и наблюдения пациентов с различными гистологическими формами местно-распространенной злокачественной опухоли в области шеи. Будет произведена оценка проведенным методам лечения у пациентов с местно-распространенным раком гортани, шейного отдела пищевода.

Будет представлена оценка проведенного статистического анализа, оценена безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, послеоперационные осложнения и потенциальные предикторы, влияющие на данные факторы. Произведен анализ медицинской документации, проведена беседа по телефону с пациентами или их родственниками, все данные занесены в базу, получены результаты с использованием статистических методов, проведен тщательный анализ с сопоставлением данных.

3.1 Результаты лечения пациентов с местно-распространенной опухолью гортани

В данной главе представлены результаты лечения пациентов с местно-распространенной опухолью гортани (N160). Представлены все три группы пациентов, методы и результаты лечения в этих группах:

- группа пациентов, которым выполнено **первым этапом** хирургическое лечение, химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение (группа 1) – 74 человека;
- группа пациентов, которым проводилось **первым этапом** химиолучевое и операция по показаниям (группа 2) – 74 пациентов;

– третья группа состояла из 12 человек (группа 3) – им проведено химиотерапевтическое лечение и хирургическое лечение, по экстренным показаниям – это паллиативная группа пациентов.

При анализе ретроспективных данных, выявлено, что частично переменные данных в анализе историй болезни и амбулаторных карт не полные, поэтому анализ данных производился на той информации, которая была получена в процессе сбора данных из архивного материала.

Произведена оценка минимальных хирургических вмешательств, представленных в таблице 21, такие как фарингостома и эзофагостома. Фарингостома сформирована у 14 (8,7%) пациентов из 160 (100%) указанных. Эзофагостома также выполнена у 5 (3,1%) пациентов из 160 (100%), включенных в исследование.

Таблица 21 – Методы и результаты лечения

Показатель	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	p
Фарингостома	14/160 (8,7%)	12/74 (16,2%)	2/74 (2,7%)	0,01475
Эзофагостома	5/160 (3,1%)	3/74 (4,1%)	2/74 (2,7%)	1,0

3.1.1 Непосредственные результаты лечения у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

При анализе представленных данных возникали сложности в полноценном получении данных о проведенном ранее лечении, из-за отсутствия части документов о первичной локализации опухоли (анатомо-топографически), а также о подробном плане хирургического вмешательства на этапе начала болезни.

В таблице 22 представлены виды хирургических вмешательств, выполненные у пациентов со злокачественной опухолью гортани.

Таблица 22 – Виды хирургических вмешательств у пациентов с местно-распространённым раком гортани

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Ларингофарингоэзофагэктомия одномоментной реконструкцией дефекта	3/74 (4,0%)	–	–
Ларингофарингоэктомия с одномоментной реконструкцией дефекта	8/74 (10,8%)	1/74 (1,35%)	0,039043
Ларингэктомия с резекцией глотки – 1 группа Резекция гортани/ трахеостома – 2 группа	63/74 (85,1%)	3/74 (4,0%)	<0,00001
Двухсторонняя лимфодиссекция/биопсия ЛУ	11/74 (14,8%)	4/74 (5,4%)	0,102213
Односторонняя лимфодиссекция/биопсия ЛУ	25/74 (33,8%)	40/74 (54,0%)	0,02406
Без лимфодиссекции	38/74 (51,4%)	30/74 (40,5%)	0,248257

В 3 (4,0%) случаях из 74 (100%) оперированных в первой группе выполнена Ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной реконструкцией дефекта узким желудочным стеблем и Ларингофарингоэктомия в 8 (10,8%) случаях с одномоментной реконструкцией сформированного дефекта при помощи кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке по представленному патенту на изобретение (№ 261082 от 11.02.2016 «Способ пластики дефекта глотки»). Ларингэктомия выполнена в 63 (85,1%) случаях из 74 (100%) оперированных

пациентов. Во второй группе пациентов выполнены резекция голосовой складки и трахеостомия на первичном этапе (указано в анамнезе у пациента) у 3 (4,0%) пациентов из 74 (100%) человек, включенных в химиолучевую 2 группу исследования.

В таблице 22 также представлены данные о хирургическом вмешательстве на регионарном лимфатическом аппарате. В 11 (14,8%) случаях из 74 (100%) исследованных, у которых отмечено в медицинской документации вид и объем хирургического вмешательства, выполнена радикальная двухсторонняя лимфодиссекция, в первой группе пациентов. Односторонняя лимфодиссекция выполнена у 25 (33,8%) пациента из 74 (100%) включенных. В 40 (54,0%) случаях выполнена операция – биопсия лимфатических узлов с одной стороны, в 4 (5,4%) случаях выполнена биопсия лимфатических узлов с двух сторон из 74 пациентов 2 группы пациентов.

В таблице 23 представлены данные химиотерапевтических схем химиотерапии, проведенных пациентам в первой и во второй линии. При описании химиотерапевтических подходов в лечении, описании схем, возникли определенные сложности в подсчете, учитывая разнородные данные, схемы различны, удалось выделить группу пациентов, у которых основной схемой лечения явилась схема: Цисплатин+ 5 фторурацил.

Вышеупомянутая схема химиотерапевтического лечения проводилась в основном в первой линии и оценена применительно к 95 пациентам, те кто получал химиотерапию и включены в группу.

Данная схема проведена у 72 (75,8%) пациентов из 95 (100%) включенных в статистический анализ, те у которых были полные данные в медицинской документации. У 12 (12,6%) пациентов из 95 (100%) также была проведена аналогичная платиносодержащая схема химиотерапии, где цисплатин был заменен в данной схеме на карбоплатин, ввиду непереносимости, токсичности и сопутствующей патологии. В первой линии химиотерапии это две основные схемы химиотерапии, которые были проведены суммарно у 84 пациентов из 95 (100%) включенных в анализ пациентов.

Таблица 23 – Схемы химиотерапии

Показатель		Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
1 линия ХТ	5-фторурацил	1/95 (1,1%)	1/40 (2,5%)	–	–	–
	капецетабин	2/95 (2,1%)	1/40 (2,5%)	–	1/6 (16,7%)	
	карбоплатин + 5-фторурацил	12/95 (12,6%)	4/40 (10,0%)	6/49 (12,2%)	2/6 (33,3%)	
	паклитаксел + карбоплатин	2/95 (2,1%)	1/40 (2,5%)	1/49 (2,0%)	–	
	цисплатин	6/95 (6,3%)	1/40 (2,5%)	4/49 (8,2%)	1/6 (16,7%)	
	цисплатин + 5-фторурацил	72/95 (75,8%)	32/40 (80,0%)	38/49 (77,6%)	2/6 (33,3%)	
	2 линия ХТ	паклитаксел	6/9 (66,7%)	4/5 (80,0%)	1/3 (33,3%)	
цетуксимаб	1/9 (11,1%)		1/3 (33,3%)	–		
цисплатин + гемцитабин	1/9 (11,1%)	1/5 (20,0%)	–	–		
цисплатин + доцетаксел	1/9 (11,1%)	–	1/3 (33,3%)	–		

Вторую линии химиотерапии проводили у 9 (100%) пациентов в целом. Во второй линии применялась схема чаще всего с Паклитакселом в 6 (66,7%) случаях из 9 (100%) отмеченных.

Проведена оценка эффекта от проведенной химиотерапии в 79 случаях (100%). Полный регресс опухоли был получен в 44 случаях (55,7%) из 79 (100%)

пациентов, частичный регресс опухоли получен у 15 (19%) пациентов из 79 (100%) исследованных и стабилизация достигнута в 1 (1,3%) случае из 79 (100%) пациентов. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 19 (24,1%) пациентов из 79 (100%) включенных в исследование.

Оценивая данные химиотерапевтического лечения, хотелось бы отметить, что в первой группе пациентов, информация в первичной документации была только у 40 пациентов из 74 включенных в первую группу, у 34 данных о проведенной химиотерапии получено не было. У 32 (80,0%) пациентов (из 40 включенных по данным представленной документации) 1 группы проведена химиотерапия после операции, в виде 1 либо 2 циклов химиотерапии по схеме: 5-фторурацил+цисплатин, как консолидирующее хирургическое лечение и по результату гистологических находок, с учетом неблагоприятных факторов прогноза. Оценить эффект от проведенной в данной группе пациентов не представляется возможным, поскольку проводимая химиотерапия была при отсутствии таргетного очага для оценки эффекта. Во второй группе пациентов также документация полностью не была представлена, удалось получить данные о препаратах только у 49 в первой линии и трех пациентов во второй линии химиотерапии. В документации описаны химиолучевая терапия без указания точного названия химиопрепарата. Учитывая, что основным радиосенсибилизирующим препаратом при лучевой терапии является платиносодержащий, то наиболее вероятно у остальной химиолучевой группы пациентов химиопрепаратом являлся цисплатин, либо карбоплатин. Однако анализ данных и полученный эффект был оценен только у тех пациентов, у которых была указана схема химиотерапии. В первой линии чаще всего использовала схема химиотерапии 5фторурацил+цисплатин 38/49 (77,6%) случаях. В третьей группе оценить и получить информации о схеме удалось только у 6 пациентов из 12 включенных в 3 группу, у которых чаще всего проводилась аналогичная схема в четырех случаях 5фторурацил+цисплатин/карбоплатин.

В таблице 24 представлены данные по результатам лучевого лечения пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани в комбинации с химиотерапией, пациенты второй группы исследования.

Таблица 24 – Эффект от проведенной химиолучевой терапии во второй группе пациентов

Эффект от проведенного лечения		Группа 2
Результат ХЛТ	полный регресс	48/74 (64,9%)
	прогрессирование	–
	стабилизация	12/74(16,2%)
	частичный регресс	14/74 (18,9%)

При анализе данных получены следующие результаты: полный регресс опухоли после химиолучевой терапии был достигнут у 48 (64,9%) пациентов из 74 (100%) второй группы исследования, включенных в данный статистический анализ. Частичный анализ получен у 14 (18,9%) пациентов из 74 (100%) случаев, стабилизация достигнута в 12 (16,2%) случаях из 74 пациентов второй группы.

3.1.2 Оценка отдаленных результатов в группах у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

В таблицах 25, 26 и на рисунках 55-60 представлены результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Прослежены 1-5 годичные периоды жизни пациентов. Общая выживаемость статистически значимо не отличалась между группами (группы 1 и 2) пациентов ($p=0,1076$), в то время как безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе химиолучевого лечения $p=0,035$.

Медиана общей выживаемости в когорте пациентов составила 55,4 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 31,4 месяцев], в группе хирургического лечения – 45 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 18,3 месяцев], в группе химиолучевого лечения нижняя граница 95% доверительного интервала медианы выживаемости составила 44,6 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости в когорте пациентов составила 37,2 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 23,5 месяцев], в группе хирургического лечения – 25,3 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,2 месяцев], в группе химиолучевого лечения нижняя граница 95% доверительного интервала медианы безрецидивной выживаемости составила 31,4 месяцев.

Таблица 25 – Общая выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
1-летняя	77,3 [69,0-86,5]	77,8 [66,5-90,9]	78,0 [66,4-91,8]
2-летняя	65,9 [56,7-76,6]	62,2 [49,6-78,1]	70,7 [58,1-86,1]
3-летняя	57,7 [48,2-69,1]	50,5 [37,7-67,6]	65,9 [52,8-82,1]
4-летняя	53,4 [43,7-65,2]	47,1 [34,1-65,0]	62,9 [49,5-79,8]
5-летняя	48,2 [38,3-60,8]	39,3 [26,1-59,2]	59,2 [45,3-77,2]

Таблица 26 – Безрецидивная выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
1-летняя	64,4 [55,7-74,4]	60,4 [48,5-75,1]	71,1 [59,0-85,7]
2-летняя	57,4 [48,5-67,9]	50,9 [39,1-66,3]	66,7 [54,2-82,0]
3-летняя	50,3 [41,4-61,1]	43,0 [31,5-58,8]	60,0 [47,3-76,2]
4-летняя	46,5 [37,6-57,6]	40,1 [28,6-56,4]	57,3 [44,4-73,9]
5-летняя	43,4 [34,4-54,9]	36,8 [25,1-53,8]	53,9 [40,7-71,4]

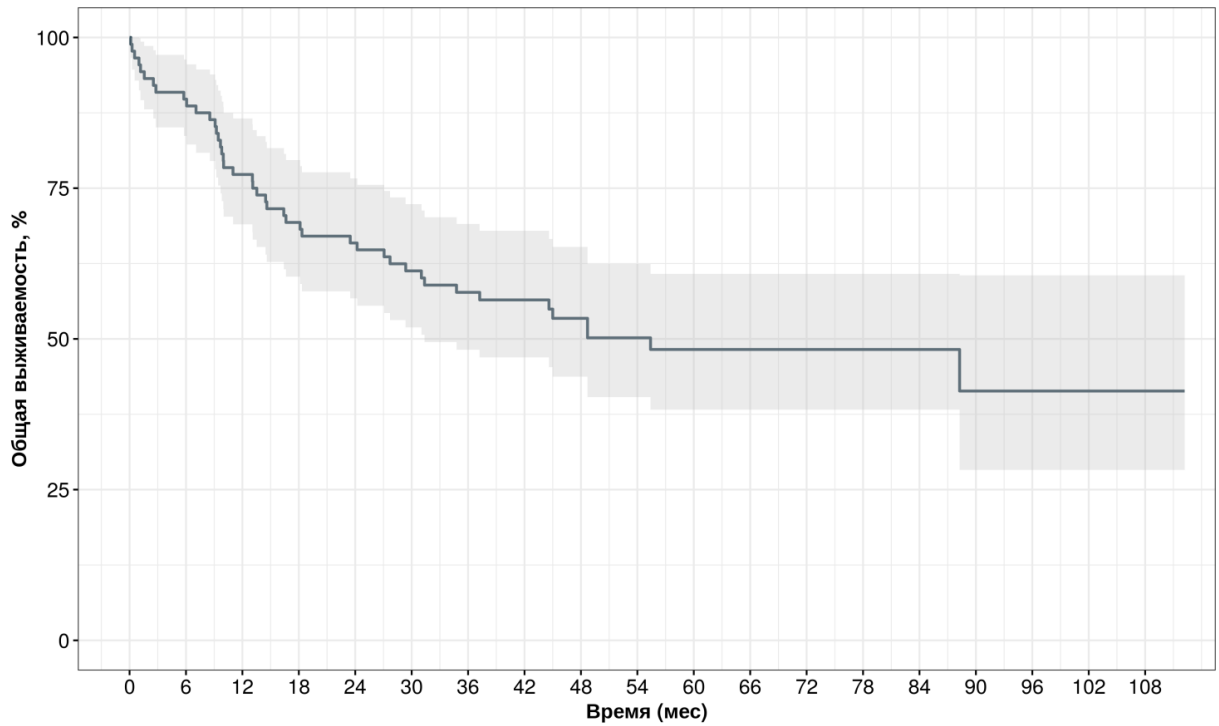


Рисунок 55 – Общая выживаемость в когорте пациентов со злокачественной местнораспространенной опухолью гортани

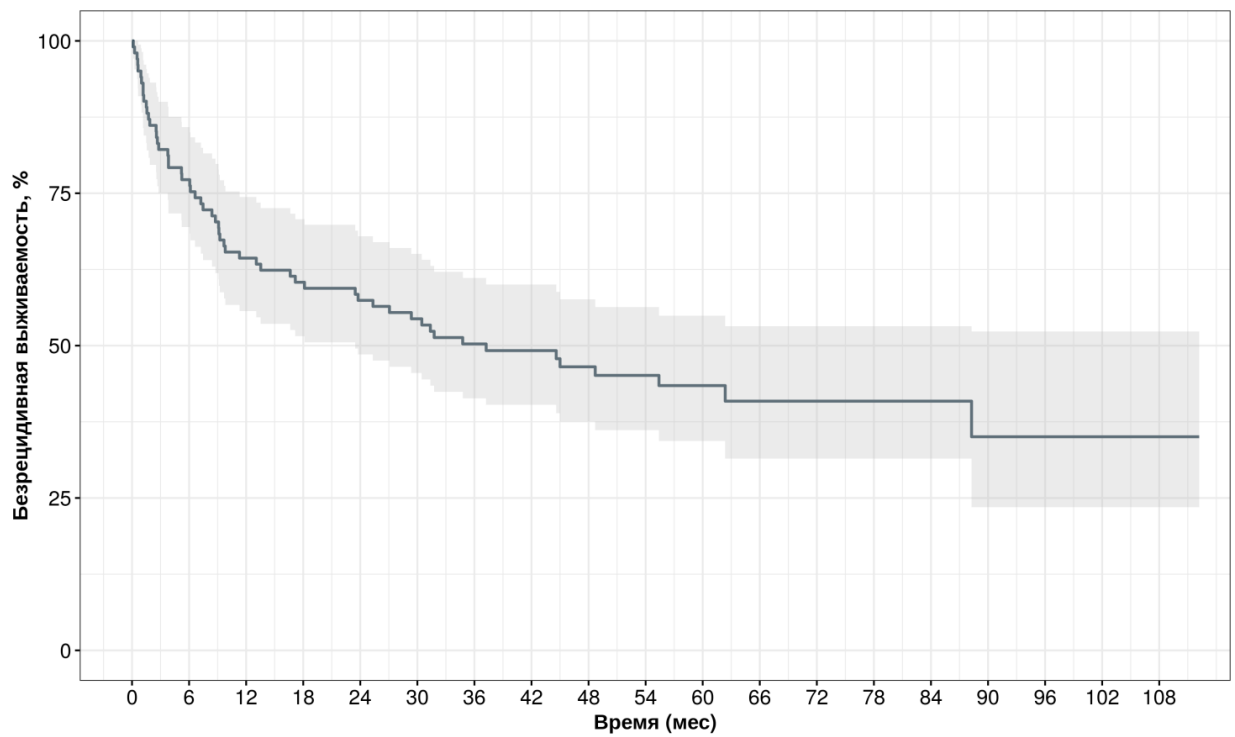


Рисунок 56 – Безрецидивная выживаемость в когорте пациентов со злокачественной местнораспространенной опухолью гортани

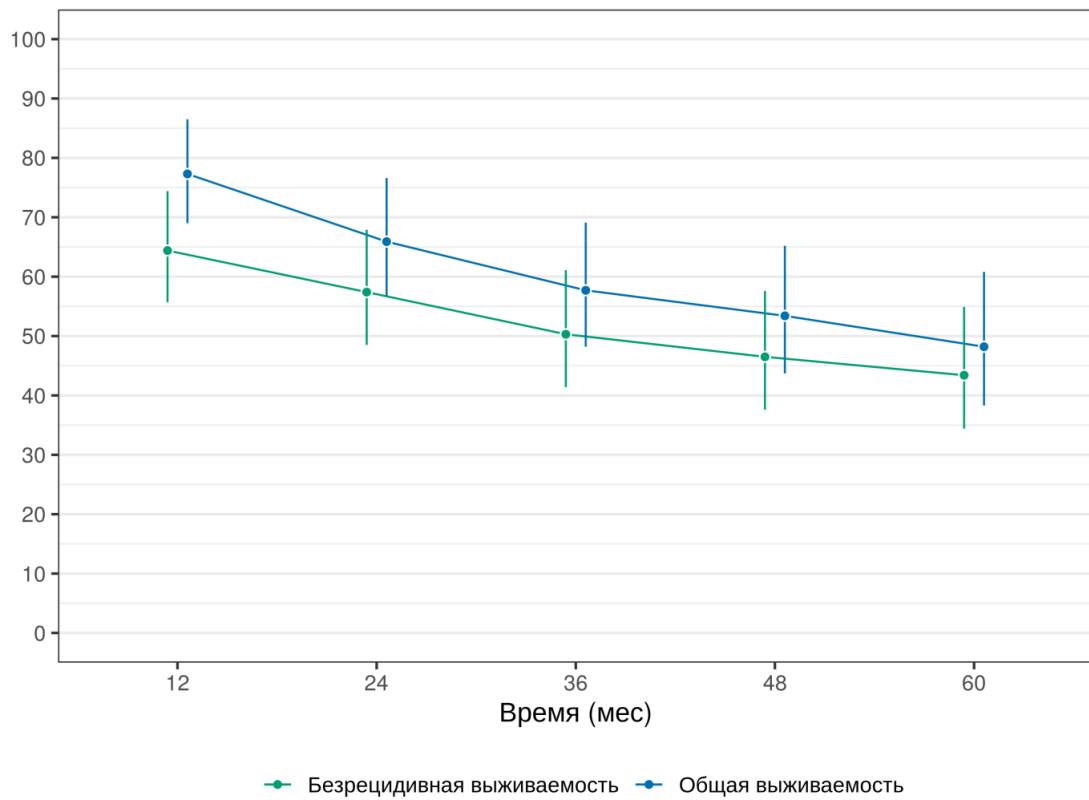


Рисунок 57 – 1-5 летняя общая и безрецидивная выживаемость в когорте пациентов со злокачественной местнораспространенной опухолью гортани

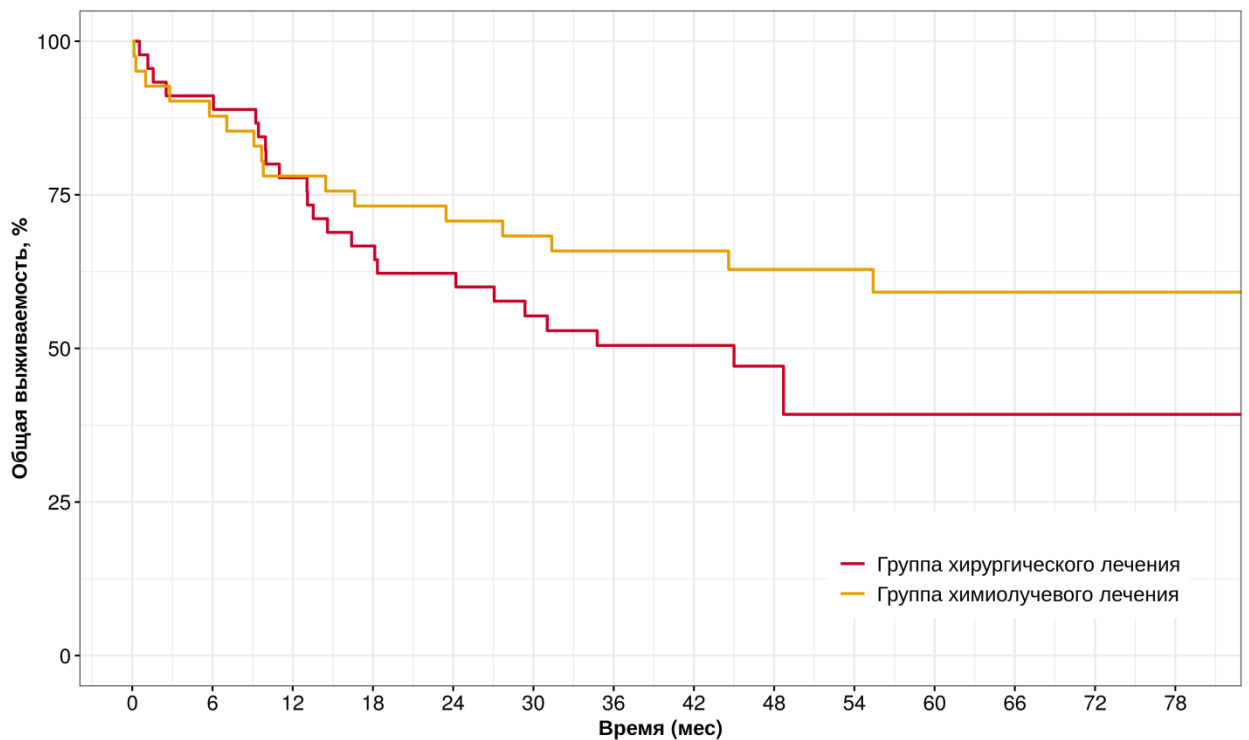


Рисунок 58 – Общая выживаемость в группах пациентов

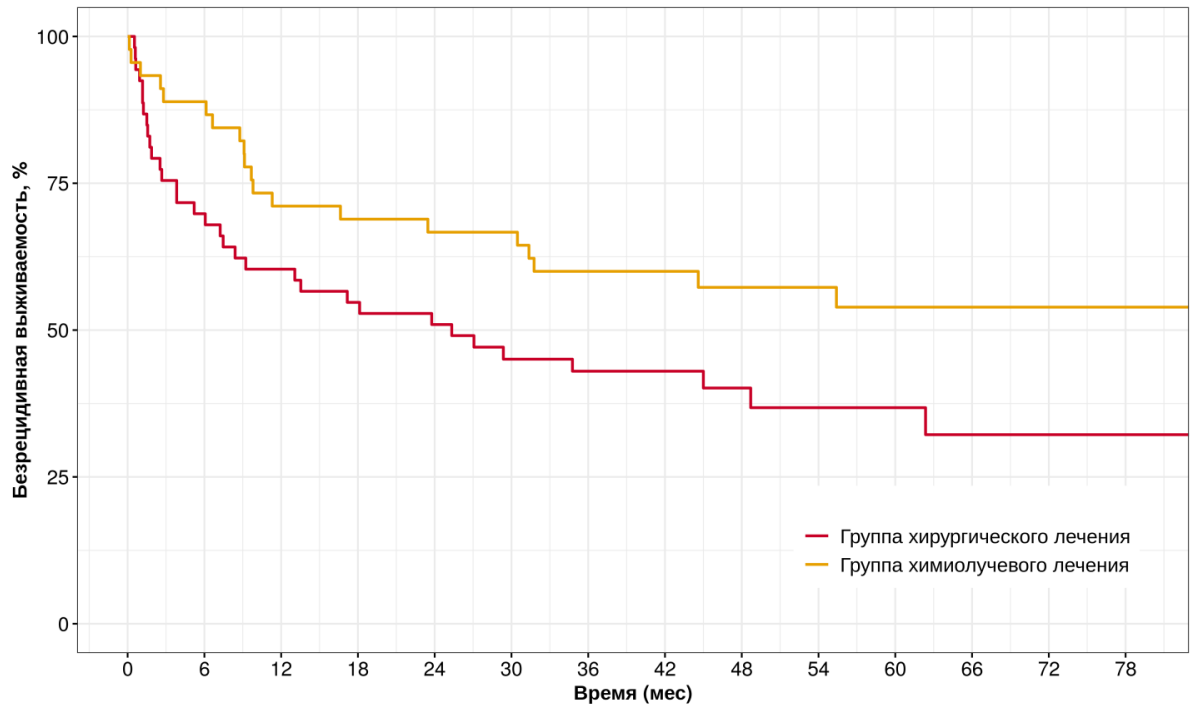


Рисунок 59 – Безрецидивная выживаемость в группах пациентов

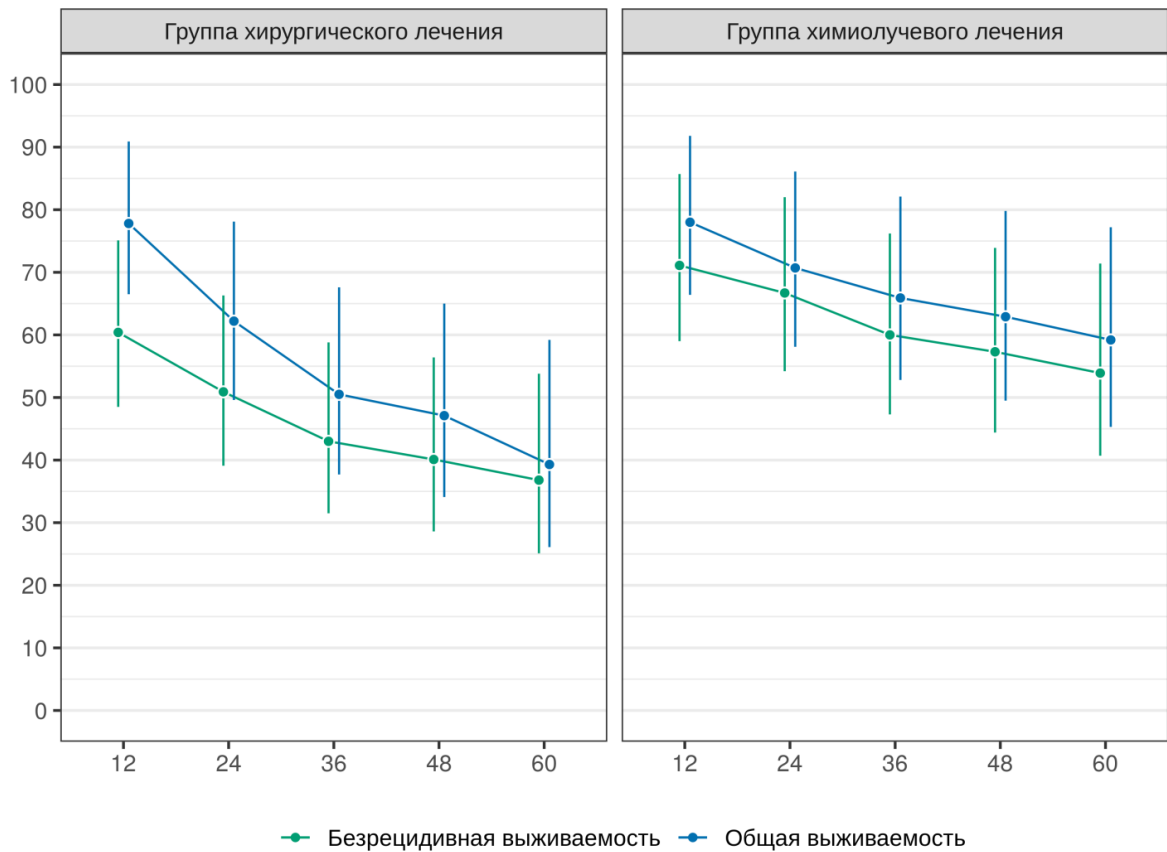


Рисунок 60 – 1-5 летняя общая и безрецидивная выживаемость в группах пациентов

Также произведено сопоставление данных анализа TNM, сопутствующей патологии, местного распространения первичной опухоли, выявлены следующие данные, которые представлены в таблице 27 результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов со злокачественной местнораспространенной опухолью гортани.

Таблица 27 – Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Мужской пол	2,83 [0,68-11,71]	0,1519	1,63 [0,59-4,53]	0,3451
cT (AJCC) 3	1,55 [0,37-6,46]	0,5484	1,46 [0,47-4,59]	0,5152
cT (AJCC) 4	2,80 [0,65-12,05]	0,1676	2,44 [0,75-7,94]	0,1396
cN (AJCC) 2	3,13 [1,48-6,62]	0,0029	1,96 [1,02-3,77]	0,0432
cN (AJCC) 3	3,32 [1,51-7,30]	0,0029	2,23 [1,13-4,43]	0,0216
cMAJCC 1	1,40 [0,10-19,00]	0,8001	1,63 [0,32-8,35]	0,5604
СД	1,02 [0,43-2,44]	0,9665	1,20 [0,58-2,48]	0,6212
ОИМ	1,89 [0,79-4,53]	0,1510	2,18 [1,00-4,74]	0,0496
ОНМК	1,08 [0,13-8,71]	0,9427	0,86 [0,11-6,73]	0,8883
ИБС	0,97 [0,47-2,01]	0,9274	1,09 [0,60-1,98]	0,7772
Гепатит	1,81 [0,55-5,98]	0,3274	1,41 [0,34-5,83]	0,6349
ХОБЛ	1,16 [0,63-2,14]	0,6444	1,07 [0,63-1,84]	0,7956
Заболевание ЖКТ	2,39 [1,19-4,81]	0,0145	2,84 [1,54-5,24]	0,0009
ХСН	0,75 [0,40-1,41]	0,3677	0,75 [0,44-1,28]	0,2903
Болезни соединительной ткани	0,00 [0,00-Inf]	0,9961	0,00 [0,00-Inf]	0,9958
ХБП	1,52 [0,45-5,08]	0,4981	1,11 [0,34-3,65]	0,8602
Болезни периферических сосудов	0,73 [0,32-1,64]	0,4437	0,76 [0,36-1,61]	0,4782

Продолжение таблицы 27

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Дисфагия	1,08 [0,32-3,62]	0,8955	1,26 [0,49-3,26]	0,6340
Инвазия в хрящи гортани	5,04 [2,35-10,81]	<0,0001	3,49 [1,86-6,56]	0,0001
Распространение на шейный отдел пищевода	1,41 [0,60-3,31]	0,4297	1,59 [0,80-3,17]	0,1898
Распространение на гортаноглотку	1,86 [0,99-3,51]	0,0545	1,76 [1,01-3,07]	0,0450
Инвазия в щитовидную железу	3,05 [1,16-8,07]	0,0244	3,38 [1,48-7,72]	0,0039
Распространение на мягкие ткани	2,00 [0,97-4,11]	0,0596	1,66 [0,89-3,11]	0,1124

Таким образом, установлено, что распространенность опухолевого процесса в лимфатических узлах (сN 2-3), наличие заболеваний ЖКТ, инвазия в хрящи гортани, распространение опухолевого процесса на гортаноглотку и инвазия в щитовидную железу были статистически значимо ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью независимо от получаемого лечения.

3.3 Результаты лечения рака шейного отдела пищевода

Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана-Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-рантговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования использовались модели

пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR) с соответствующими 95% доверительными интервалами. Данную ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. В случае предикторов выживаемости пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода в качестве ковариаты в модель включалась группа лечения (т. е. оценки независимы от группы).

3.3.1 Непосредственные результаты лечения рака шейного отдела пищевода

В процессе работы также было принято решение и удалось ретроспективно выполнить анализ архивных блоков и оценить данные таких показателей как ki67, p16, p53, pd11 в опухолевой архивной ткани для выявления влияния данных этих показателей на течение болезни (таблица 28). Однако, статистически значимых данных в процессе анализа получено не было.

Таблица 28 – Результаты морфологического исследования опухоли

Показатель	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ki67	55,0 (19,1) 53,5 (40,0-69,2)	56,9 (19,3) 56,0 (40,0-73,0)	–	46,5 (29,0) 46,5 (36,2-56,8)	0,4292
p16	8,2 (20,6) 0,5 (0,0-1,8)	9,8 (23,1) 1,0 (0,0-1,5)	–	3,5 (4,9) 3,5 (1,8-5,2)	0,9168
p53	24,9 (31,2) 3,0 (0,0-41,8)	23,9 (27,9) 4,0 (0,5-41,5)	–	42,5 (60,1) 42,5 (21,2-63,8)	0,7640
pd11	25,9 (32,9) 10,5 (6,2-29,0)	23,3 (33,6) 9,0 (3,5-21,0)	–	50,0 (33,9) 50,0 (38,0-62,0)	0,2331

В таблице 29 представлены данные о хирургическом лечении и его результатах у пациентов данной группы. Фактически данную когорту пациентов со злокачественным процессом в шейном отделе пищевода можно, по сути, считать паллиативной, поскольку эта редкая группа больных с большим местным распространением, нуждающиеся чаще всего в послеоперационной химиотерапии и дистанционной лучевой терапии из-за высокого риска рецидивирования, а также из-за позднего обращения за врачебной помощью.

Таблица 29 – Виды хирургического лечения

Показатель		Группа 1 Хирургическая группа пациентов
Тип операции	не было	–
	палиативная	2/48 (4,2%)
	радикальная	46/48 (95,8%)
Операция лимфатические узлы	не было	1/48 (2,1%)
	биопсия	1/48 (2,1%)
	двухзональная лимфаденэктомия	15/48 (31,2%)
	ФФИ слева	1/48 (2,1%)
	ФФИ справа	1/48 (2,1%)
	ФФИ с обеих сторон	5/48 (10,4%)
Операции на первичном очаге		Всего пациентов 48
Ларингофарингоэзофагэктомия с различными видами реконструкции дефекта		40/48 (83,3%)
Транстрахеальная резекция пищевода		8/48 (16,6%)
	узкий желудочный стебель	42/48 (87,5%)
	широкий желудочный стебель	1/48 (2,1%)
	тонкая кишка	5/48 (10,4%)
	трубчатая гастростома	7/48 (14,6%)
	Всего	48 (100%)

Часть пациентов ввиду отсутствия своевременной нутритивной поддержки не могли начать лечение из-за слабости общего состояния, они не были включены в исследование. Из 48 (100%) оперированных пациентов по поводу рака шейного отдела пищевода 1 группы – паллиативной операции подвергались 2 (4,2%) пациента, поскольку любой другой вид лечения был невозможен из-за ряда причин и противопоказаний. Радикально прооперированы 46 (95,8%) пациентов. При оценке данных о выполнении лимфаденэктомии, получены данные, что в 15 (31,2%) случаях выполнена двухзональная лимфаденэктомия, т.е. и параззофагеальная лимфаденэктомия и шейная лимфаденэктомия, а в 7 (14,6%) случаях из 48 (100%) включенных, в целом выполнена лимфаденэктомия на регионарном лимфатическом аппарате, слева на шее в 1 (2,1%) случаях, справа в 1 (2,1%) случае и с обеих сторон на шее в 5 (10,4%) случаях, в одном случае 1 (2,1%) выполнена биопсия ЛУ на шее.

Также в выше представленной таблице 29, указаны хирургические вмешательства, на которые получены патенты на изобретение. Так, например, транстрахеальная резекция пищевода (Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов») выполнена у в 16,6% случаев, что позволило у 8 пациентов сохранить гортаноглотку. У 7 (14,6%) пациентов выполнена подготовительная операция для создания коллатералей желудочно-сальниковой артерии и улучшения кровоснабжения планируемого желудочного трансплантата (приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки».)

При оценке эффекта от проведенной химиолучевой терапии установлено, что у 30 пациентов, после суммарно-очаговой дозы 40 Грей и 2 циклов синхронной химиотерапии при оценке эффекта от проведенного лечения полный регресс был получен в 9 (30,0%) случаях, частичный регресс опухоли в 5 (16,6%) случаях и стабилизация достигнута в 13 (43,3%) случаях, прогрессирование было отмечено в 3 случаях (10,0%). В третьей группе оценивался результат

химиотерапии. В третьей группе в 4 (21,1%) случаях из 19 установлен частичный ответ на лечение, в 6 из 19 (31,6%) – стабилизация, 9 из 19 (47,4%) – прогрессирование опухолевого процесса, данные результатов представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Методы и результаты лечения

Показатель		Группа 2	Группа 3	р
Результат химиолучевой терапии	полный регресс	9/30 (30,0%)	–	–
	частичный регресс	5/30 (16,6%)	4/19 (21,1%)	
	стабилизация	13/30 (43,3%)	6/19 (31,6%)	
	прогрессирование	3/30 (10,0%)	9/19 (47,4%)	

Следующий метод лечения, который был оценен у пациентов – это брахитерапия, результаты лечения представлены в таблице 31. Всего проведено сеансов брахитерапии во второй и третьей группе у 10 пациентов, тем пациентам, у которых имелось распространение опухолевого процесса с шейного на верхнегрудной отдел пищевода. Полный клинический регресс опухоли в процессе лечения получен у 7 пациентов из 8 подвергавшихся брахитерапии и у одного пациента – частичный регресс опухоли – 2 группы. У одного пациента 3 группы, получившего брахитерапию, в результате был получен полный регресс опухоли. Результаты брахитерапии также представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Методы и результаты лечения

Показатель		Группа 2	Группа 3	р
Результат брахитерапии	полный регресс	7/8 (87,5%)	1/1 (100,0%)	–
	частичный регресс	1/8 (12,5%)	–	
	стабилизация	–	–	

3.3.2 Отдаленные результаты лечения рака шейного отдела пищевода

В данном исследовании проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода. В таблицах 32, 33 и на рисунках 61-66 представлены результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Выявлено, что общая выживаемость пациентов статистически значимо не отличалась между группами пациентов ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость значимо отличалась и была ниже в группе химиотерапевтического лечения $p=0,0156$.

Медиана общей выживаемости в когорте пациентов составила **18,7 месяцев**:

- в группе хирургического лечения – 39,1 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,1 месяцев];
- в группе химиолучевого лечения – 23,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,2 месяцев];
- в группе химиотерапевтического лечения – 8,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,3 месяцев].

Таблица 32 – Общая выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1-летняя	57,8 [46,8-71,4]	60,9 [46,3-80,1]	67,3 [48,8-92,7]	34,6 [15,8-75,7]
2-летняя	46,1 [35,2-60,4]	54,5 [39,8-74,6]	44,9 [26,9-74,9]	26,0 [9,9-68,2]
3-летняя	44,3 [33,4-58,7]	51,0 [36,4-71,7]	44,9 [26,9-74,9]	26,0 [9,9-68,2]
4-летняя	40,5 [29,8-55,1]	47,6 [33,1-68,6]	44,9 [26,9-74,9]	–
5-летняя	35,6 [24,9-50,8]	40,0 [25,8-62,0]	44,9 [26,9-74,9]	–

Медиана безрецидивной выживаемости в когорте пациентов составила **19 месяцев** [95% ДИ: 6,6-77,9]:

- в группе хирургического лечения – 19 месяцев [95% ДИ: 6,6-77,9 месяцев];
- в группе химиолучевого лечения – 11,5 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,7 месяцев];
- в группе химиотерапевтического лечения – 3,4 месяцев [95% ДИ:2,2-37,1 месяцев].

Таблица 33 – Безрецидивная выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1-летняя	45,6 [35,2-59,1]	52,9 [38,6-72,7]	50,0 [32,3-77,5]	21,4 [7,9-58,4]
2-летняя	33,8 [24,3-47,2]	44,1 [30,2-64,4]	30,0 [15,4-58,6]	14,3 [4,0-51,5]
3-летняя	32,4 [22,9-45,6]	44,1 [30,2-64,4]	25,0 [11,7-53,4]	14,3 [4,0-51,5]
4-летняя	27,6 [18,7-40,7]	41,2 [27,6-61,5]	25,0 [11,7-53,4]	–
5-летняя	24,0 [15,6-37,1]	34,6 [21,6-55,3]	25,0 [11,7-53,4]	–

Как видно из таблиц 32, 33, общая и безрецидивная выживаемость в группе химиотерапевтического лечения прослежена в течение трех лет, а в первых двух группах – возможность оценки пятилетней выживаемости.

На рисунках 62, 63 представлены данные анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

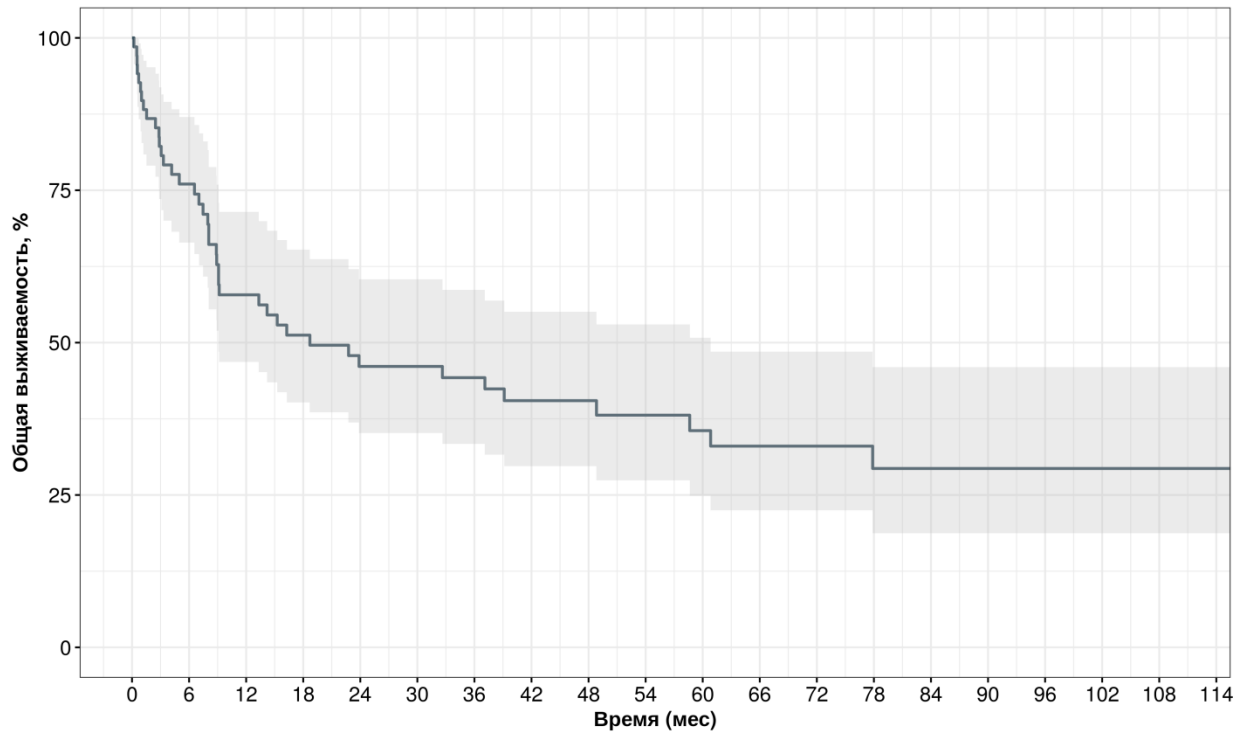


Рисунок 61 – Общая выживаемость в когорте пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода

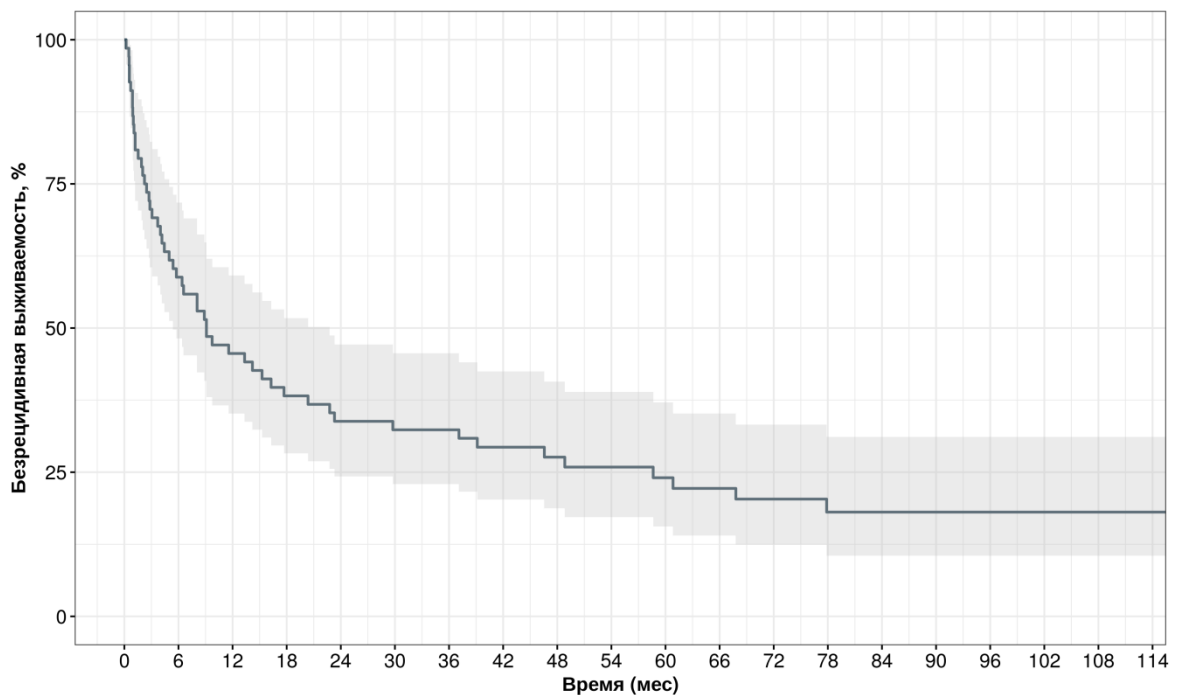


Рисунок 62 – Безрецидивная выживаемость в когорте пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода

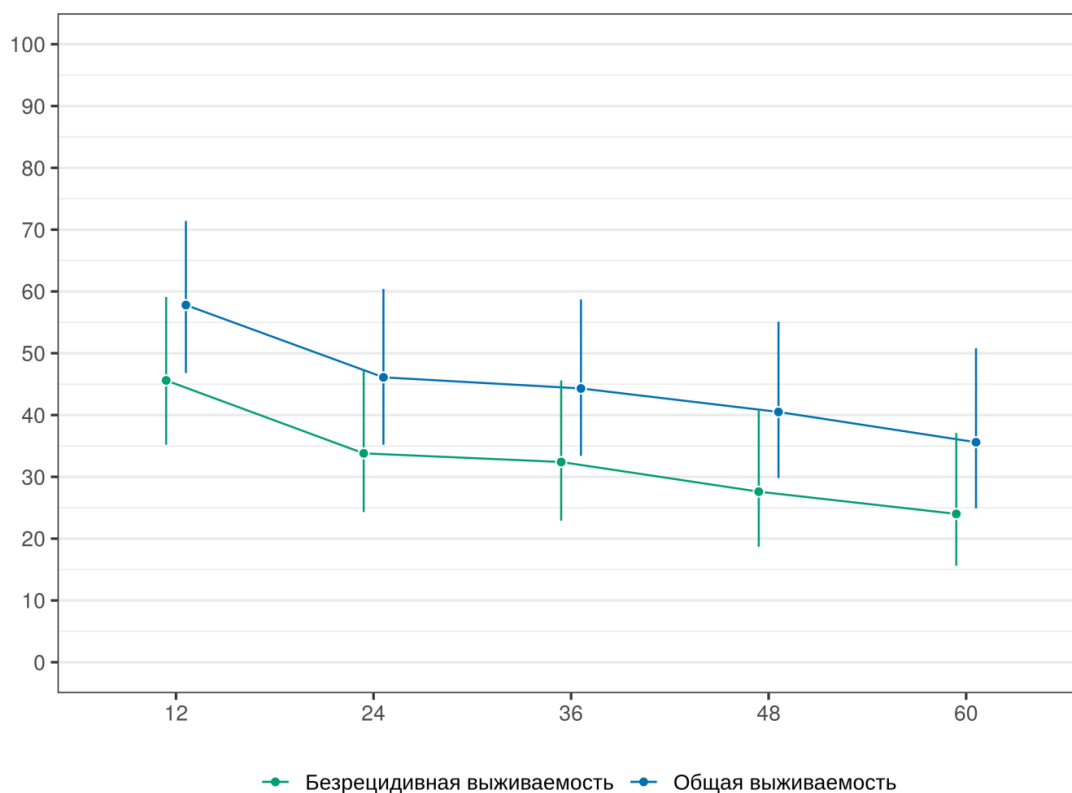


Рисунок 63 – 1-5 летняя общая и безрецидивная выживаемость в когорте пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода

Общая выживаемость пациентов статистически значимо не отличалась между группами пациентов ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость значимо отличалась (рисунок 63) и была ниже в 3 группе химиотерапевтического лечения ($p=0,0156$).

На рисунках 64, 65 представлены данные по всем трем группам, где видно, что общая выживаемость в 3 группе химиотерапевтического лечения значительно ниже, чем две другие группы, тогда как в 1 и 2 группе общая выживаемость существенно не отличаются. Также на рисунке 65, представленном ниже, видны различия во всех трех группах при оценке безрецидивной выживаемости, в 1 группе хирургического лечения составила 19 месяцев, а в 3 группе – в группе химиотерапевтического лечения – 3,4 месяцев.

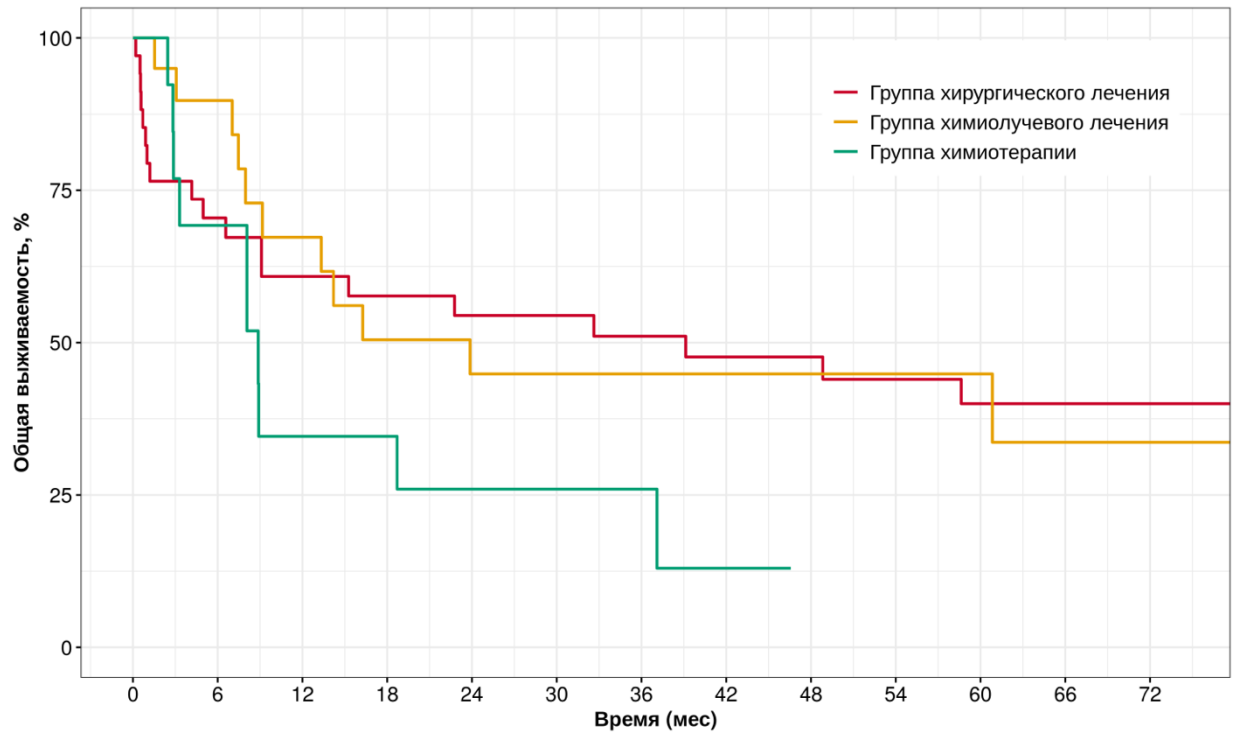


Рисунок 64 – Общая выживаемость в группах пациентов

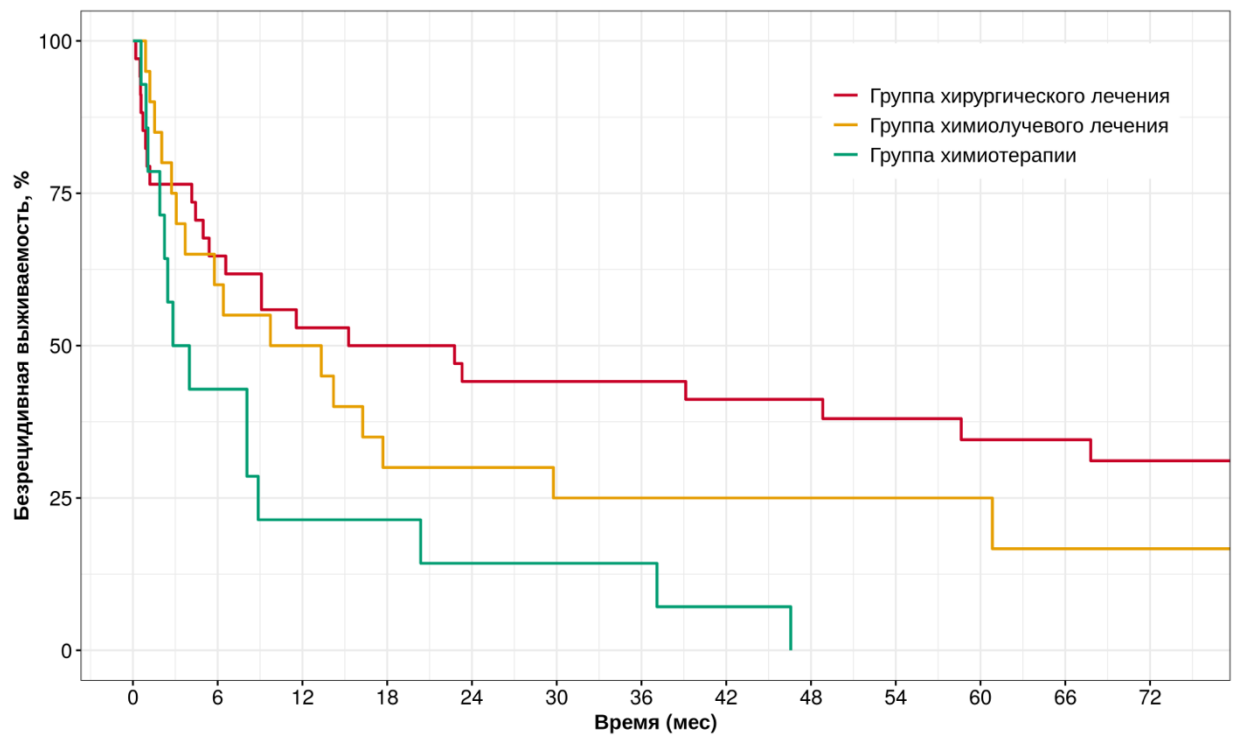


Рисунок 65 – Безрецидивная выживаемость в группах пациентов

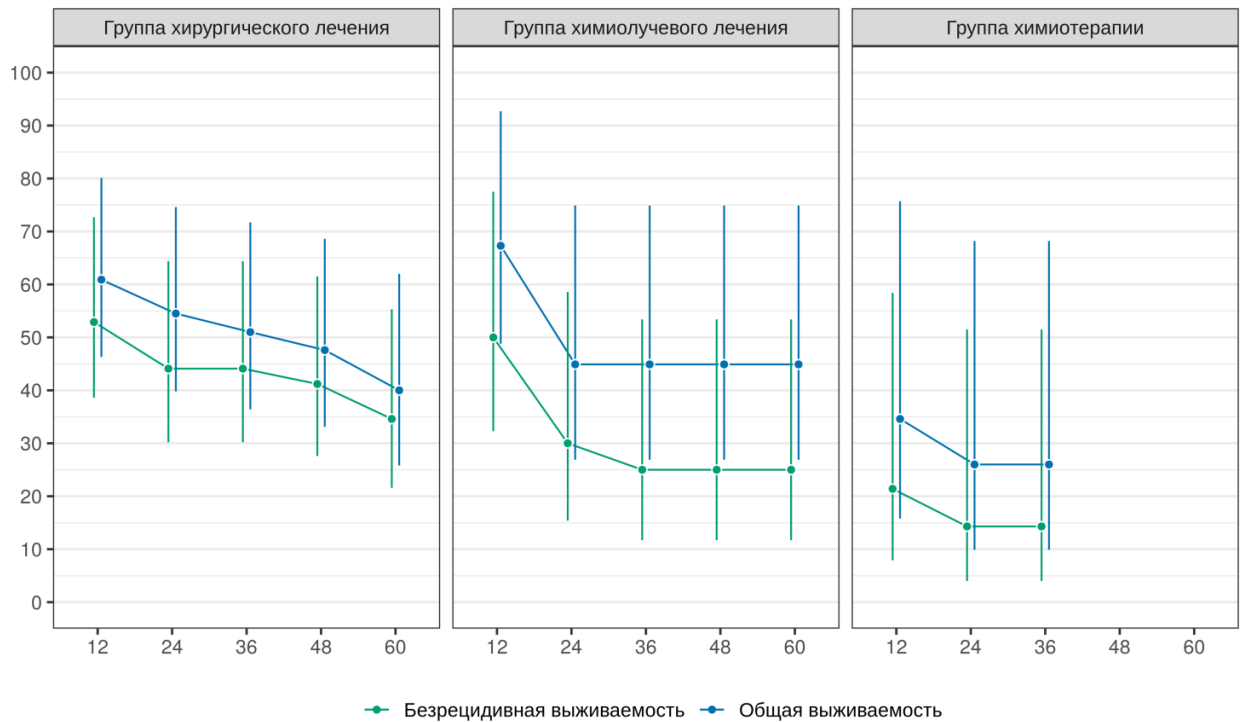


Рисунок 66 – 1-5 летняя общая и безрецидивная выживаемость в группах пациентов

Выполнен анализ полученных данных потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования. В таблице 34 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода. ***Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта было статистически значимо ассоциировано с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью*** независимо от получаемого лечения, при сравнении всех групп. Анализируя причину связи выживаемости с заболеваниями ЖКТ, можно предположить, что данная сопутствующая патология предполагает местный эндоскопический контроль и соответственно более раннее выявление злокачественной опухоли. Также в процессе лечения, постоянное наблюдение и противовоспалительная терапия позволяет не прерывать основное противоопухолевое лечение, тем самым можно получить полный местный контроль на злокачественным процессом в области шейного отдела пищевода.

Таблица 34 – Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Мужской пол	1,04 [0,53-2,04]	0,9023	1,02 [0,56-1,86]	0,9381
cMAJCC 1	1,26 [0,38-4,15]	0,7019	1,62 [0,62-4,22]	0,3203
СД	0,78 [0,18-3,33]	0,7396	0,49 [0,12-2,05]	0,3258
ОИМ	1,92 [0,73-5,05]	0,1835	1,67 [0,65-4,29]	0,2896
ОНМК	0,81 [0,11-6,17]	0,8417	0,44 [0,06-3,32]	0,4292
ИБС	2,10 [1,10-4,00]	0,0236	1,61 [0,91-2,84]	0,0991
Гепатит	1,05 [0,25-4,42]	0,9448	0,75 [0,18-3,12]	0,6930
ХОБЛ	0,98 [0,53-1,81]	0,9612	0,81 [0,47-1,39]	0,4408
Заболевание ЖКТ	0,19 [0,05-0,80]	0,0240	0,40 [0,16-1,03]	0,0565
ХСН	1,17 [0,52-2,64]	0,7031	0,91 [0,43-1,91]	0,7975
ХБП	0,88 [0,12-6,49]	0,8997	0,71 [0,10-5,21]	0,7376
Инвазия в гортань	1,03 [0,42-2,49]	0,9495	1,37 [0,69-2,72]	0,3678
Трахеопищеводный свищ	0,22 [0,03-1,69]	0,1462	0,34 [0,08-1,43]	0,1398
Инвазия в трахею	1,04 [0,46-2,32]	0,9275	1,19 [0,61-2,34]	0,6051
Инвазия в щитовидную железу	1,13 [0,43-2,97]	0,8108	1,56 [0,69-3,50]	0,2839

Наличие ИБС было статистически значимо ассоциированы с меньшей общей выживаемостью независимо от получаемого лечения. Данная сопутствующая патология не позволяет провести полный объем необходимого лечения платиносодержащими препаратами в полных дозах, выполняется редукция химиопрепаратов, замена одного препарата на другой, возможен перерыв в лечении, а это в свою очередь, приводит к неполному ответу на проведенное лечение, соответственно к прогрессированию опухолевого процесса. Этим и обусловлена меньшая общая выживаемость пациентов.

3.3.3 Осложнения лечения группы пациентов с шейным отделом пищевода

В таблице 35 представлены методы и результаты оперативного лечения в когорте пациентов с местно-распространенным злокачественным опухолевым процессом шейного отдела пищевода. В группе хирургического лечения наблюдалась наибольшая продолжительность операции, длительность пребывания в ОРИТ, в то время как в группе химиолучевого лечения отмечена наибольшая длительность госпитализации (рисунок 67). В группе химиолучевого лечения длительность госпитализации связана с основным методом лечения, его обоснованной длительностью.

Таблица 35 – Хирургическое лечение и осложнения в зависимости от доступа

Характеристика	Открытый доступ n=23	Мини-инвазивный доступ n=25	p
Продолжительность операции, мин	450 (400-600)	390 (330-525)	0,00004
Объем кровопотери, мл	420 (300-500)	300 (200-400)	<0,0000001
Длительность пребывания в ОРИТ, сут.	3 (2-5)	2 (1-3)	<0,0000001
Длительность госпитализации, сут.	25	18	<0,000001
Осложнения	13/23 (56,5%)	7/25 (28,0%)	0,455249
Несостоятельность	7/23 (30,4%)	4/25 (16,0%)	0,398127
Пневмония	6/23 (26,1%)	3/25 (12,0%)	0,379308

В таблице 35 также представлены послеоперационные осложнения в зависимости от доступа хирургического вмешательства. При открытом способе

хирургического вмешательства (торакотомия и лапаротомия N23) – в 13/23(56,5%) случаях отмечены послеоперационные осложнения. Несостоятельность в 7/23 (30,4%) случая, пневмония выявлена в 6/23 (26,1%) случаев. Во второй группе миниторакотомическом, лапароскопическом доступе отмечены осложнения в 7/25 (28,0%) случаях. У 4/25 (16,0%) пациентов отмечена несостоятельность анастомоза, в 3/25 (12,0%) выявлена пневмония в послеоперационном периоде. Объем кровопотери отмечен значительно меньше при миниинвазивном доступе. Данный доступ показал в практике свое явное преимущество, особенно в более быстрой реабилитации пациентов.

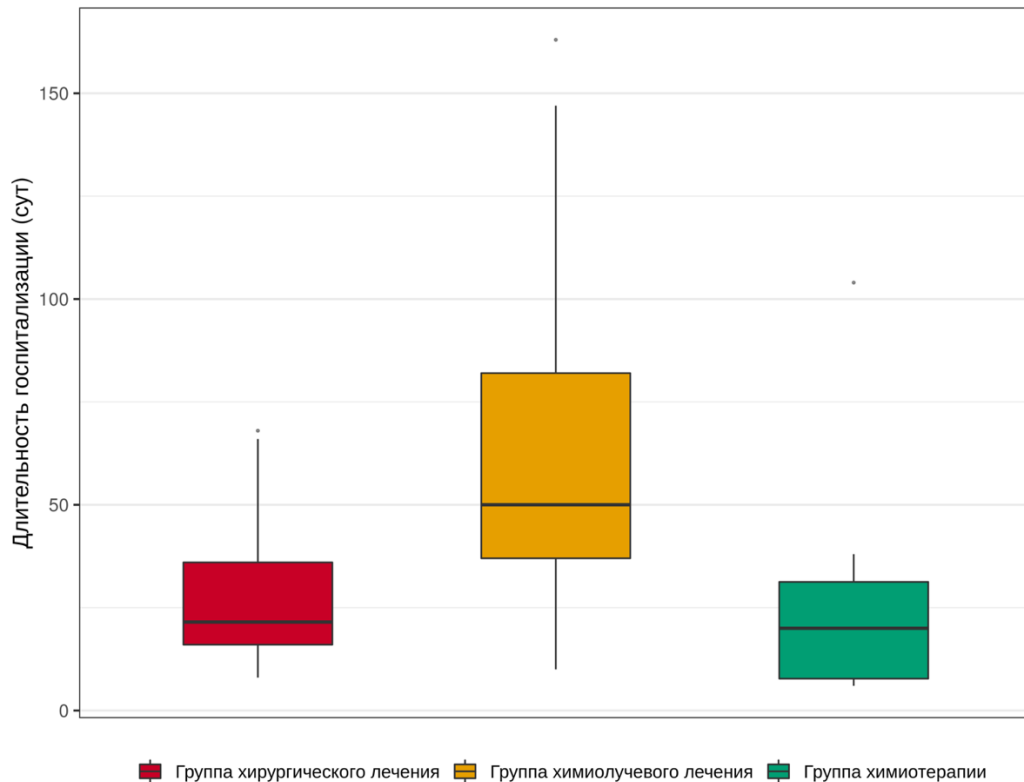


Рисунок 67 – Длительность госпитализации пациента в стационаре

В таблице 36 представлены потенциальные факторы риска развития послеоперационных осложнений (ОШ получены с помощью однофакторных логистических регрессионных моделей). При оценке данных показателей было выявлено, что сам объем реконструктивной операции не был ассоциирован с послеоперационными осложнениями, оказалось, что продолжительность

операции и объем кровопотери были *статистически значимо ассоциированы с развитием послеоперационных осложнений.*

Таблица 36 – Результаты анализа потенциальных предикторов развития послеоперационных осложнений

Переменная	Послеоперационные осложнения	Пневмония	Несостоятельность анастомоза	Свищи
Возраст	1,03 (0,98; 1,08) p=0,2683	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5880	1,02 (0,96; 1,09) p=0,5246	1,01 (0,94; 1,11) p=0,7547
Мужской пол	2,05 (0,76; 6,17) p=0,1735	1,23 (0,32; 6,01) p=0,7772	1,43 (0,38; 6,89) p=0,6172	2,71 (0,41; 53,15) p=0,3719
cMAJCC 1	1,41 (0,19; 7,75) p=0,7007	–	–	–
Инвазия в трахею	0,27 (0,06; 0,89) p=0,0501	0,66 (0,09; 2,85) p=0,6102	0,57 (0,08; 2,43) p=0,4974	0,53 (0,03; 3,49) p=0,5686
Инвазия в гортань	1,47 (0,46; 4,35) p=0,4900	1,11 (0,16; 4,97) p=0,9014	0,97 (0,14; 4,25) p=0,9729	–
Инвазия щитовидной железы	1,16 (0,23; 4,55) p=0,8437	–	0,83 (0,04; 5,18) p=0,8691	–

Продолжение таблицы 36

Переменная	Послеоперационные осложнения	Пневмония	Несостоятельность анастомоза	Свищи
Трахеопищеводный свищ	2,80 (0,11; 72,61) p=0,4725	–	8,50 (0,32; 226,59) p=0,1408	18,00 (0,65; 504,43) p=0,0519
ОИМ	4,50 (0,70; 35,80) p=0,1111	–	6,15 (0,74; 42,20) p=0,0633	–
ИБС	1,59 (0,61; 4,08) p=0,3333	1,56 (0,37; 5,94) p=0,5148	2,03 (0,54; 7,36) p=0,2752	2,37 (0,42; 13,52) p=0,3088
ХСН	2,07 (0,63; 6,47) p=0,2158	0,58 (0,03; 3,46) p=0,6177	3,90 (0,90; 15,28) p=0,0537	3,00 (0,39; 17,09) p=0,2306
ХОБЛ	1,48 (0,59; 3,70) p=0,3955	1,64 (0,43; 6,30) p=0,4623	2,02 (0,57; 7,54) p=0,2742	1,60 (0,28; 9,07) p=0,5778
Гепатит	2,87 (0,33; 25,05) p=0,3041	3,11 (0,15; 27,42) p=0,3470	2,77 (0,13; 24,11) p=0,3973	–
Заболевание ЖКТ	1,47 (0,46; 4,35) p=0,4900	1,11 (0,16; 4,97) p=0,9014	0,97 (0,14; 4,25) p=0,9729	2,34 (0,31; 13,13) p=0,3486

Продолжение таблицы 36

Переменная	Послеоперационные осложнения	Пневмония	Несостоятельность анастомоза	Свищи
Ларингофаринго-эзофагэктомия с одномоментной реконструкцией	2,42 (0,83; 6,95) p=0,0990	1,03 (0,15; 4,58) p=0,9723	2,70 (0,64; 10,20) p=0,1482	–
Кровопотеря	1,01 (1,00; 1,01) p=0,0010	1,01 (1,00; 1,01) p=0,0017	1,00 (1,00; 1,00) p=0,1160	1,00 (1,00; 1,01) p=0,1720
Продолжительность операции	1,00 (1,00; 1,01) p=0,0043	1,00 (1,00; 1,01) p=0,0131	1,00 (1,00; 1,01) p=0,1607	1,00 (1,00; 1,01) p=0,2054

Глава 4

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Учитывая сложную группу пациентов с раком шейного отдела пищевода, большое количество осложнений до начала лечения, в процессе лечения и после лечения, а также отсутствие четких рекомендаций по лечению рака шейного отдела пищевода было принято решение о формировании лечебного алгоритма в лечении данной группы пациентов. Вид хирургического вмешательства основан на анатомо-топографическом расположении первичной опухоли относительно уровня необходимого края резекции относительно нижнего края перстневидного хряща. Это вид вмешательства позволит сохранить весь органокomплекс – гортаноглотку.

Нами был сформирован план лечения в зависимости от топографического нахождения первичной опухоли и уровня необходимого для резекции: менее 2 см от уровня перстневидного хряща и более 2 см. Все это было решено с учетом проведенной работы в анатомическом корпусе, с данными литературы и анатомических особенностей гортани и гортаноглотки, количества выполненных хирургических вмешательств в области местно-распространенного рака гортани и шейного отдела пищевода и статистического анализа полученных осложнений. Самое важное в этом то, что выполнить органосохраняющую операцию в плане сохранения гортани возможно только лишь в том случае, если уровень предполагаемой край резекции шейного отдела пищевода располагается ниже перстневидного хряща от его нижнего края на 2 см.

Разработан план лечения в зависимости от расположения первичной опухоли относительно уровня перстневидного хряща и с учетом стадии заболевания.

4.1 Алгоритм ведения пациента со стадией cT1-2N0M0

При стадии пациента cT1-2N0M0 рекомендована химиолучевая терапия по радикальной программе, учитывая предполагаемый хороший эффект от данного лечения и одновременно обладающее органосохраняющим результатом лечения. Далее выполняется оценка эффекта по данным МРТ/КТ мягких тканей шеи с контрастированием после 40 Гр.

МРТ мягких тканей шеи с контрастированием является предпочтительным методом, учитывая необходимость частого контроля над опухолью и выполнение исследований, МРТ не обладает лучевой нагрузкой, а визуализация и томографическое расположение опухоли лучше, КТ рекомендуется по показаниям, либо при имеющихся противопоказаниях к проведению магнитно-резонансной томографии.

Далее после оценки эффекта с использованием методов лучевой диагностики, принимается решение вопроса в зависимости от полученного эффекта. При регрессе опухоли – продолжение ХЛТ, а далее решении вопроса о двух консолидирующих циклах химиотерапии. При отсутствии эффекта – рекомендовано рассмотрение других методов лечения, среди них хирургический метод лечения, основанный на транстрахеальной резекции. Данный доступ к шейному отделу пищевода предполагается с учетом топографической локализации первичной опухоли и необходимым уровнем резекции.

При отсутствии возможности сформировать анастомоз между висцеральным трансплантатом и оставшимся участком верхнего отдела пищевода в области глоточного кольца, предполагается пересечение трахеи и появляется возможность сформировать анастомоз между оставшейся верхней частью пищевода и трансплантатом с сохранением гортаноглотки, на эту методику был получен патент на изобретение № 2480162, с подробным описанием протокола операции в главе 2. Данный анастомоз можно сформировать путем отведения в сторону гортаноглотки с сохранением ее и возвратных нервов и формированием

за гортаноглоткой – анастомоза между глоточным кольцом и предполагаемым висцеральным трансплантатом.

Возможные опции лечения при отсутствии эффекта от химиолучевой терапии:

Хирургическое лечение и варианты реконструкции дефекта и доступов:

- транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта желудочным стеблем по запатентованной методике;
- резекция пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта с анастомозом между висцеральным трансплантатом и грушевидным синусом;
- использование для реконструкции дефекта трансплантат из сегмента тонкой кишки с микрохирургическим анастомозом, также использование транстрахеального доступа;
- ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной реконструкцией дефекта висцеральными лоскутами – по показаниям;
- брахитерапия по показаниям;
- АПК по показаниям;
- последующая ХТ по показаниям.

Хирургическое лечение с одномоментной реконструкцией дефекта (при противопоказаниях к химиолучевой терапии на первичном этапе):

- эндовидеохирургическая подслизистая резекция – по показаниям;
- транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной реконструкцией узким желудочным стеблем;
- резекция пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта с анастомозом между трансплантатом и грушевидным синусом;
- использование тонкой кишки с микрохирургическим анастомозом между сосудами брыжейки и сосудами шеи;
- последующая ХТ по показаниям.

При полном клиническом ответе по данным клинико-рентгенологического исследования и данным МР-исследований рекомендуется наблюдение с контрольным обследованием 1 раз в три месяца в течение 1 года наблюдения с выполнением МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием, фарингоэзофагогастродуоденоскопией и фиброларинготрахеобронхоскопией с выполнением биопсии подозрительных участков, 1 раз в 6 месяцев КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием при подозрительных изменениях КТ необходимо выполнить через 3 месяца после окончания лечения.

4.2 Алгоритм ведения пациента со стадией cT3-4N1M0

Подготовка к лечению:

1. Аргоноплазменная реканализация по показаниям.
2. Лапароскопическая трубчатая гастростомия с формированием и заготовкой трансплантата из желудка для полноценного кровоснабжения (при планируемой впоследствии операции, как начальный этап) по запатентованной методике. Данная методика позволит подготовить необходимый трансплантат для дальнейшего замещения с целью исключения риска несостоятельности анастомозов из-за возможного неполноценного его кровоснабжения.
3. Эндоскопическая гастростомия по малой кривизне желудка для нутритивной поддержки.
4. Привентивная трахеостомия по показаниям.

ОПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ:

- вводные циклы химиотерапии для уменьшения объема опухоли;
- ХЛТ по радикальной программе, с оценкой эффекта от лечения после 40Гр далее решения вопроса о тактике в зависимости от оценки эффекта после ХЛТ;

- продолжение ХЛТ до радикальных доз;
- брахитерапия;
- хирургическое лечение;
- ХТ по показаниям 6-8 циклов в целом.

Виды хирургического лечения с одномоментной реконструкцией дефекта:

- транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной пластикой узким желудочным стеблем по запатентованной методике. Лимфодиссекция, микрососудистая реконструкция – по показаниям;
- резекция пищевода с одномоментной реконструкцией между грушевидным синусом и узким желудочным стеблем, Лимфодиссекция, микрососудистая реконструкция – по показаниям;
- ларингофарингоэзофагэктомия с различными вариантами лимфодиссекции с одномоментной реконструкцией дефекта висцеральными трансплантатами – является радикальной и оптимальной для данной локализации опухоли и стадии опухолевого процесса.

В случае если первичная опухоль располагается относительно перстневидного хряща ниже и более, чем на 2 см, в этом случае транстрахеальная резекция не обязательна, будет достаточно расстояния для формирования анастомоза между резецированным шейным отделом пищевода, в области глоточного кольца и висцеральным трансплантатом, в зависимости от степени распространения опухолевого процесса

На рисунках 68, 69 представлены разработанные алгоритмы лечения при злокачественной новообразовании шейного отдела пищевода в зависимости от анатомического расположения первичной опухоли и стадии заболевания.

Алгоритм лечения пациентов со злокачественным новообразованием шейного отдела пищевода в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли и стадии заболевания

Линия пересечения трахеи

Линия пересечения пищевода

< 2 см

НKR*

18 см

15.0

Atlas Visible body
Argosy Publishing, Inc., 2007-2021. All Right Reserved

* НKR-необходимый край резекции

- ХЛТ* по радикальной программе, с оценкой эффекта от лечения после 40Гр, далее решения вопроса о тактике : При полученном эффекте от лечения- продолжение ХЛТ при прогрессировании на фоне ХЛТ **рекомендовано:**
ОПЦИИ:
-Продолжение ХЛТ по показаниям
-Брахитерапия по показаниям
-АПР* по показаниям
-Последующая ХТ по показаниям
Хирургическое лечение :
-Транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта желудочным стеблем по запатентованной методике
-Резекция пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта с анастомозом между висцеральным трансплантатом и грушевидным синусом
-Использование для реконструкции дефекта трансплантат из сегмента тонкой кишки с микрохирургическим анастомозом, также использование транстрахеального доступа
- Хирургическое лечение с одномоментной реконструкцией дефекта (при противопоказаниях к ХЛТ на первичном этапе)**
-Эндовидеохирургическая подслизистая резекция –по показаниям
-Транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной реконструкцией узким желудочным стеблем
-Резекция пищевода с одномоментной пластикой с анастомозом между трансплантатом и грушевидным синусом
-Использование тонкой кишки с микрохирургическим анастомозом
-Последующая ХТ по показаниям

сТ3-4N0-1M0

Подготовка к лечебному плану
-АПР* по показаниям
-Профилактическая трахеостомия
-Лапароскопическая трубчатая гастростомия из желудка по запатентованной методике
-Эндоскопическая гастростомия по малой кривизне желудка для нутритивной поддержки

сТ3-4N0-1M0

ЛЕЧЕБНЫЕ ОПЦИИ: ХЛТ*, Хирургическое лечение, ХТ*

- ХЛТ по радикальной программе, с оценкой эффекта от лечения после 40Гр далее решения вопроса о тактике в зависимости от оценки эффекта от ХЛТ:
 - Продолжение ХТ+ДЛТ до радикальных доз
 - Брахитерапия
 - ХТ по показаниям
 - Хирургическое лечение- по показаниям
- Хирургическое лечение с одномоментной реконструкцией дефекта (при отсутствии эффекта ХЛТ и при противопоказаниях к ХЛТ):
 - Транстрахеальная резекция пищевода с одномоментной пластикой узким желудочным стеблем, микрососудистая реконструкция и ЛЭ* –по показаниям
 - Резекция пищевода с одномоментной реконструкцией между грушевидным синусом и узким желудочным стеблем и ЛЭ*-микрососудистая реконструкция-по показаниям
 - Ларингофарингоэзофагэктомия с различными вариантами ЛЭ с одномоментной реконструкцией дефекта висцеральными трансплантатами либо с выведением временных стом
 - ХЛТ-по показаниям
 - ХТ по показаниям

ПРИ ПОЛНОМ РЕГРЕССЕ ОПУХОЛИ после ХЛТ:
Динамическое наблюдение, каждые 3 месяца контрольное обследование в течение первого 1 года

АПР* - Аргоноплазменная реканализация
ЛЭ* - Лимфаденэктомия

ХЛТ*-химиолучевая терапия
ХТ* - химиотерапия

Рисунок 68 – Алгоритм лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода

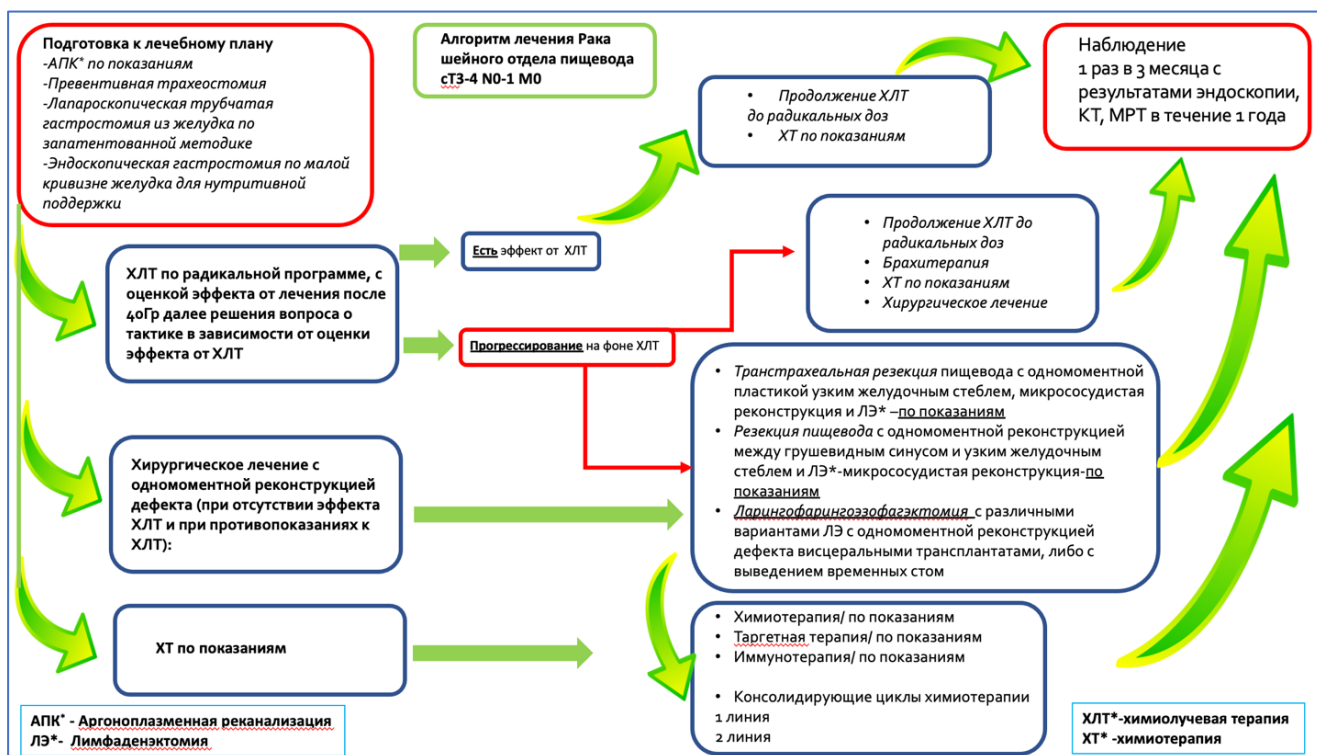


Рисунок 69 – Схема ведения и лечения пациента с раком шейного отдела пищевода сТ3-4N0-1M0

Глава 5**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА
ПИЩЕВОДА cT3N1M0**

Данный клинический случай лечения пациента с плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода с переходом на верхнегрудной отдел пищевода, описан и представлен для демонстрации возможностей лечения, несмотря на локализацию, распространенность и стадию опухолевого процесса. Период наблюдения составил 8 лет.

Представлен комплекс лечебных мероприятий у данного пациента и возможность органосохраняющей операции при помощи созданного нами нового способа реконструктивного доступа к шейному отделу пищевода, путем транстрахеальной резекции пищевода и одномоментной реконструкции, несмотря на анатомически сложную локализацию первичной опухоли. По данному методу хирургического вмешательства был получен патент на изобретение (Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов»).

Данный клинический случай демонстрирует новый способ реконструктивной операции на шейном отделе пищевода и длительный период наблюдения за пациентом.

Клинический случай лечения пациента Н., 1961 года рождения, на момент начала лечения 50 лет. С диагнозом: Плоскоклеточный Рак шейного и верхнегрудного отделов пищевода cT3N1M0.

В течение всего последнего года пациент считал себя больным (с 2011 г.), когда появились проблемы с прохождением пищи. Пациент обследован в онкологическом центре по месту жительства: ФГДС, Рентгенография пищевода, КТ грудной и брюшной клетки с контрастом, фибробронхоскопия.

По данным гистологического заключения материала полученного 06.2012 г. при ФГДС: Плоскоклеточный рак G2 с участками базалоидного строения, представлены на рисунке 70.

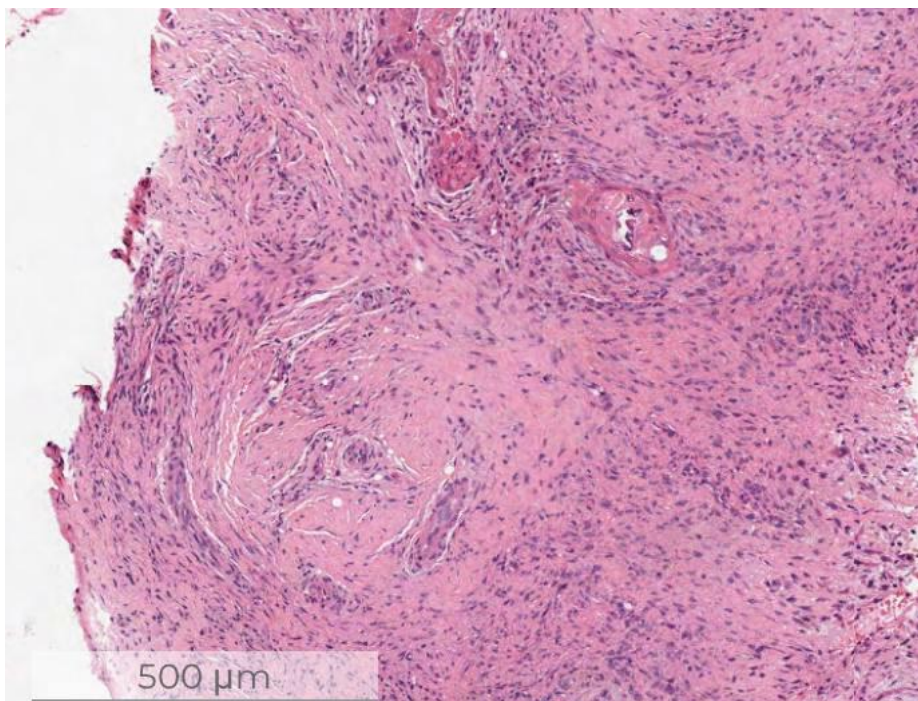


Рисунок 70 – Гистологическое исследование, представлен плоскоклеточный рак G2 с участками базалоидного строения

По данным КТ грудной полости от 06.2012: В верхней трети (нижняя часть шейного отдела и верхняя треть верхнегрудного отделов) пищевода определяется образование, исходящее из задней стенки, субтотально суживающее просвет, размерами около 31×20 аксиально, протяженностью 45 мм. В прилежащей жировой клетчатке определяются увеличенные параэзофагеальные лимфоузлы размером до 12×10 мм аксиально. Заключение: КТ картина образования верхней трети пищевода наиболее вероятно злокачественного генеза, локорегионарная лимфаденопатия.

По данным КТ брюшной полости и забрюшинного пространства от 06.2012: Заключение – КТ картина диффузных изменений поджелудочной железы по типу

дистрофических. Данных вторичного характера изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не получено.

По данным бронхоскопии от 06.2012: Данных за онкопатологию трахеобронхиального дерева не выявлено.

Рентгеноконтрастное исследование пищевода от 07.2012 г.: Бугристо-инфильтративная Са шейного и верхнегрудного отдела пищевода.

Установлен диагноз на основании данных клинико-рентгенологического обследования: Плоскоклеточный Рак шейного и верхнегрудного отделов пищевода сT3N1M0.

На консилиуме было принято решение о химиолучевой терапии с оценкой эффекта от проведенного лечения и далее решения вопроса о целесообразности выполнения хирургического лечения в последующем.

07.2012 г. пациент госпитализирован для химиолучевой терапии.

11.07.2012 г. выполнено ФГДС с биопсией новообразования. Описание: Устье пищевода свободно проходимо. На 18 см от передних резцов имеется бугристая экзофитная опухоль, располагающаяся на передней стенке и охватывающая $\frac{1}{2}$ просвета пищевода, протяженность опухолевого процесса до 24 см от передних резцов. Эндоскоп проведен за неё с минимальным усилием. Далее слизистая пищевода розовая, блестящая. Желудок хорошо раздувается воздухом. Луковица двенадцатиперстной кишки (12п) кишки деформирована множественными рубцами, расположенными в основном на задней стенке. БДС не визуализируется. Заключение: Рак шейного и верхнегрудного отдела пищевода, схематичное изображение представлено ниже на рисунке 71. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки

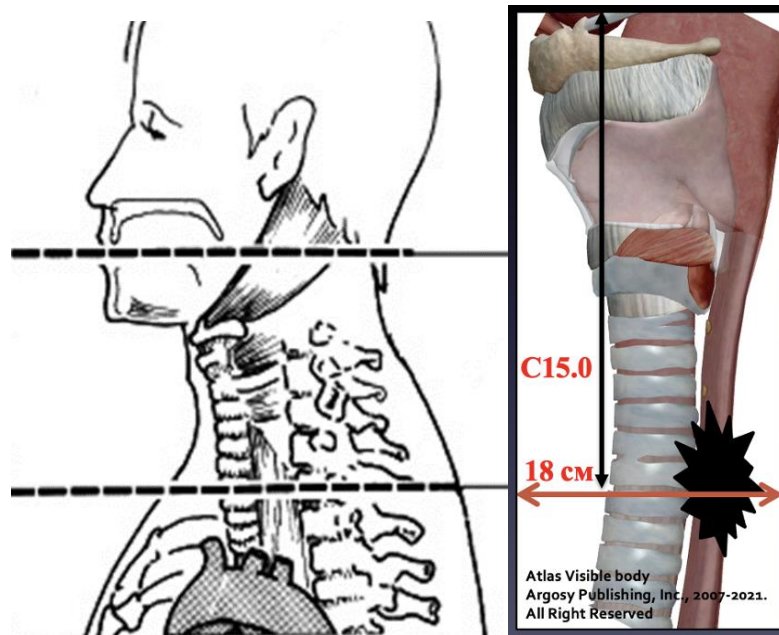


Рисунок 71 – Схематичное изображение топографического расположения первичной опухоли

Гистологическое заключение от 07.2012 г. Мелкие фрагменты фиброзной ткани с фокусами неороговевающего плоскоклеточного рака; поля детрита с лейкоцитарной инфильтрацией.

- 07.2012 г. первым этапом проведен 1 цикл полихимиотерапия по схеме PF: Цисплатин по 30 мг в/в капельно, день 1-5; 5-фторурацил 1600 мг в сутки в/в капельно 24 часовая инфузия, день 1-5;
- проведено затем 3 сеанса Брахитерапия в комбинации с дистанционной лучевой терапией 19.07.12 г., 26.07.2012 г., 02.08.2012 г. ДЛТ СД до 50 Гр;
- 08.2012 проведен 2 цикл полихимиотерапия по схеме: Цисплатин 100 мг в/в капельно Д1-2; 5-фторурацил 2000 мг в сутки в/в капельно в течение 96 часов на фоне пре- и постгидратации.

С августа по октябрь 2012 года пациент исчез из наблюдения, после полученного частичного регресса опухоли. Повторно обратился в октябре 2012 года с жалобами на ощущение комка в области шеи. По данным КТ от 09.2012 г.: В верхней трети грудного отдела пищевода отмечается неравномерное утолщение его задней стенки (в целом на протяжении 44 мм, максимально 18 мм).

Заключение: прогрессирующее Ca пищевода и метастазы во внутригрудных лимфоузлах. Пациент обсужден на консилиуме врачей, решено выполнить операцию в объеме экстирпации пищевода с одномоментной реконструкцией дефекта узким желудочным трансплантатом. Учитывая расположение первичной опухоли и ее протяженность, возможный подслизистый рост опухоли, относительно перстневидного хряща, на уровне 2 см от нижнего его края, а также учитывая проведенное лучевое лечение и неполный ответ от двух циклов полихимиотерапии и брахитерапии, возник вопрос в доступе и объеме хирургического вмешательства на шее. Сохранить гортаноглотку, сформировав анастомоз между желудком и глоточным кольцом без пересечения трахеи не предоставлялось возможным. В связи с этим было принято решение на консилиуме выполнить транстрахеальную резекцию пищевода по предложенной нами методике с одномоментной реконструкцией дефекта пищеводного пути – на шее узким желудочным стеблем с трехзональной лимфодиссекцией.

11.2012 г. – госпитализирован в стационар для оперативного лечения.

Выполнена рентгеноскопия пищевода 11.2012 г.: прогрессирующее бугристо-инфильтративной Ca шейного и верхнегрудного отделов пищевода.

УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы от 11.2012 г.: холестероз желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы без патологии.

11.2012 г. ФГДС. Описание: Устье пищевода свободно проходимо. На уровне 20 см от резцов в пищеводе на расстоянии на передне-левой стенке определяется экзофитное бугристое образование, охватывающее 1/2 окружности, протяженностью 3 см без существенного сужения просвета. Поверхность его с очагами некроза, контактно кровоточит. Эндоскоп свободно проведен за образование в дистальные отделы пищевода. Слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая, стенки эластичные. Вены не расширены. Z-линия расположена на расстоянии 44 см от резцов на уровне кардиального жома. Ножки диафрагмы ниже пищеводно-желудочного перехода на 2 см. При натуживании отмечается пролапс слизистой дна желудка в просвет пищевода. Желудок обычной формы, натощак содержит умеренное количество прозрачного секрета без примеси желчи.

Слизистая оболочка во всех отделах желудка диффузно гиперемирована, рыхлая, несколько отёчная. Складки отёчные, хорошо расправляются при инсuffляции воздуха. При осмотре на инверсии угол Гиса острый, выражен хорошо, кардиальный жом смыкается не плотно. Перистальтика н/з тела и антрума ровными волнами прослеживается по всем кривизнам до привратника. Привратник ритмично смыкается. Луковица деформирована за счет рубца по медиальной стенке, слизистая оболочка ее очагово гиперемирована, отёчная. Слизистая оболочка постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки диффузно гиперемирована, в просвете – прозрачная желчь. БДС отчетливо не визуализировался. Заключение: Сг шейного с переходом на верхне-грудной отдел пищевода. Состояние после комбинированной брахи- и химиотерапии. Скользящая грыжа ПОД. Хронический поверхностный гастродуоденит. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

11.2012 г. выполнена транстрахельная резекция пищевода с одномоментной пластикой узким желудочным стеблем с анастомозами на шее между шейным отделом пищевода в области устья глоточного кольца и узким желудочным стеблем и межтрахеальный анастомоз после транстрахеального пересечения на шее с дополнительным микрохирургическим анастомозом на шее между лицевыми артерией и веной и артерией, и веной желудочного трансплантата. Микрохирургический анастомоз был необходим после сформированных анастомозов на шее пищевода и трахеи, в связи с недостаточным кровоснабжением боковой стенки желудочного трансплантата и венозного застоя с той же стороны. Было принято интраоперационно решение о формировании одномоментно в рамках данной операции, дополнительного кровоснабжения во избежание несостоятельности в послеоперационном периоде.

На рисунке 72 изображено циркулярное пересечение трахеи и в просвете трахеи виден конец интубационной трубки, для последующей переинтубации пациента. Также под пересеченным участком трахеи виден частичный анастомоз задней стенки с оставшейся частью шейного отдела пищевода в области устья глотки и узким желудочным стеблем. А также на фото справа рисунок 73, взяты на

апроксиматоры сосуда для формирования анастомоза, подготовка формирования межсосудистого микрохирургического анастомоза.

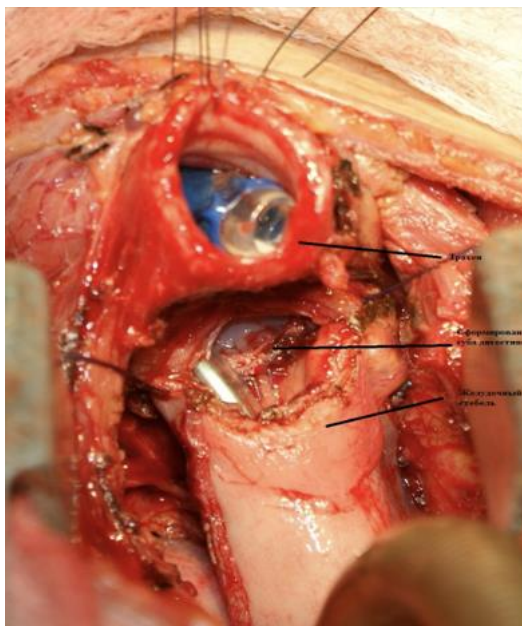


Рисунок 72 – Интраоперационной фото.

Этап формирования анастомозов, в том числе микрохирургического



Рисунок 73 – Формирование межсосудистого микрохирургического анастомоза

Рентгенография органов грудной клетки на 1 сутки после операции от 11.2012 г.: на обзорных рентгенограммах выявляется состояние после торакотомии

справа, транстрахеальной резекции пищевода с пластикой пищевода узким желудочным стеблем с циркулярным анастомозом на шее. Правое легкое представляется расправленным. В прикорневом отделе намечается сформированный желудочный стебель, по его латеральному контуру – инфильтрация легочной ткани. В среднем легочном поле правого легкого отмечается линейный рубец с тракцией медиастинальной плевры. Правая половина диафрагмы располагается на уровне переднего отрезка 4 ребра, левая её половина не дифференцируется.

Рентгеноскопия пищевода от 10.12.2012 г.: пищевод и область эзофагогастроанастомоза свободно проходимы для контрастного вещества. В области анастомоза трахеи на шее несостоятельности не определяется. Данных за наличие затёков контрастного вещества за пределы пищевода и эзофагогастроанастомоза не определяется.

12.2012 г. ФГДС. Описание: устье пищевода свободно проходимо, определяется эзофагогастроанастомоз. Анастомоз свободно проходим, слизистая его несколько гиперемирована, отечна, в краях визуализируются скрепки, язва до 0,6 см под фибрином. В просвете культи желудка желчь, слизистая ее розовая, гладкая, блестящая, эластичная, с очагами гиперемии. Привратник свободно проходим. Луковица 12 перстной кишки и постбульбарные отделы без патологии. Заключение: Состояние после резекции пищевода с пластикой узким желудочным стеблем от 29.11.12. Эндоскопическая картина соответствует срокам выполненной операции.

ФБС от 12.2012 г. При осмотре межтрахеального анастомоза, рубец гладкий, без признаков несостоятельности.

Дуплексное сканирование вен левой половины шеи от 14.12.2012 г.: слева в проекции пищевода определяется полый орган с хорошо васкуляризованной стенкой. В зоне анастомоза проходимость яремной вены не нарушена, в зоне микрохирургического анастомоза определяется при доплерографии нормальный кровоток в лицевой вене и артерии. Патологических скоплений не определяется.

Гистологическое заключение № 314661 от 17.12.2012 г.: плоскоклеточный неороговевающий рак пищевода G2, инвазирующий мышечную оболочку.

Все исследованные л/узлы и параэзофагеальная клетчатка без метастазов. Края резекции вне опухоли. pT2N0M0 от 12.2012 г., представлены на рисунках 74, 75, ниже. Пациент выписан из стационара.

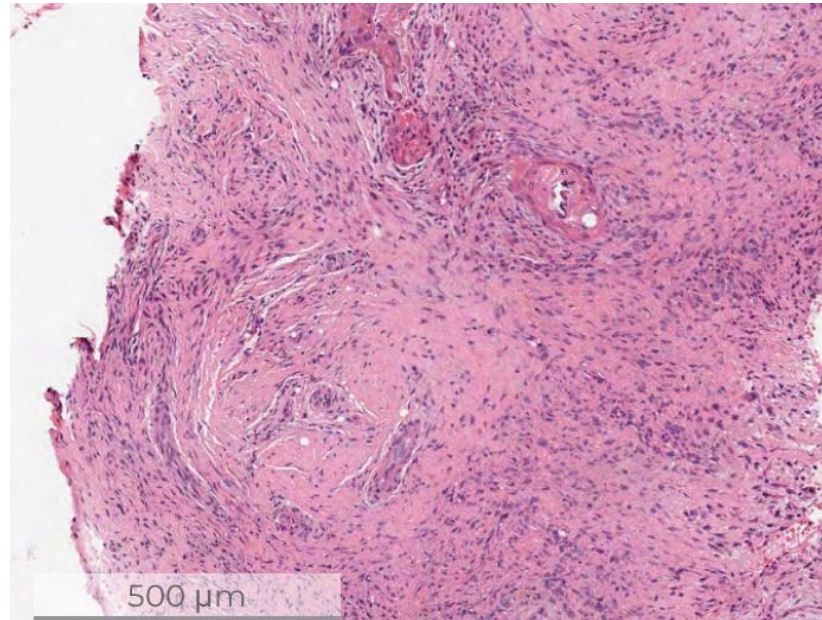


Рисунок 74 – Микропрепараты после хирургического удаления опухоли от 12.2012-1

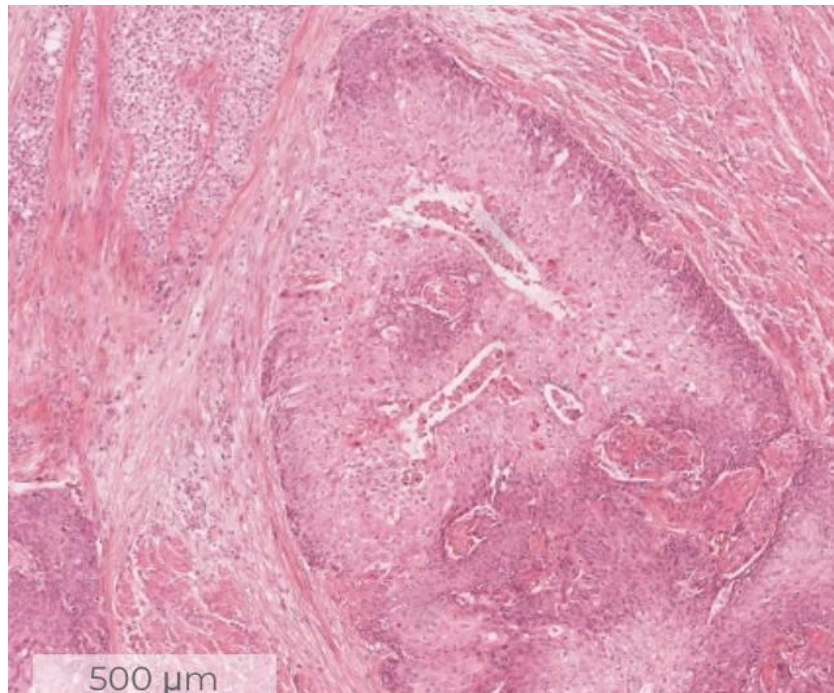


Рисунок 75 – Микропрепараты после хирургического удаления опухоли от 12.2012-2

Далее пациент динамически наблюдался с 12.2012 г. по 04.2015 г., а затем с 10.2017 г. по 10.2018 г.

По данным рентгенографии пищевода от 03.13 г.: данных за наличие рецидива опухоли нет. Выполнена ФГДС от 03.13 г.: данных за прогрессирование нет. ФБС от 03.2013 г. При осмотре: межтрахеальный анастомоз без признаков сужения, рубец гладкий, без признаков несостоятельности. По данным КТ шеи, грудной и брюшной полости от 03.13 г.: данных за прогрессирование опухолевого процесса нет. При осмотре: послеоперационные рубцы на шее, грудной клетке и на животе гладкие, без признаков воспаления и рецидива.

По данным КТ органов шеи, грудной клетки, брюшной полости от 11.04.2014 г.: данных за рецидив нет.

04.2018 г. – колоноскопия с удалением полипа сигмовидной кишки, гистологическое заключение: формирующаяся тубулярная аденома толстой кишки.

По данным ФГДС от 28.04.2018 г.: состояние после транстрахеальной резекции пищевода с пластикой желудочным стеблем. Анастомозит. Поверхностный гастрит желудочного трансплантата. Поверхностный дуоденит.

11.10.2018 г. ФБС. При осмотре: межтрахеальный анастомоз гладкий, сужения нет, состоятелен.

При контрольном обращении в 2018 году основной жалобой у пациента была на постоянные поносы. По данным клинико-рентгенологического обследования от 2018 г. признаков прогрессирования не отмечено. С 2018 года по 2020 год пациент наблюдался по месту жительства. Последний телефонный контакт в октябре 2020 года, со слов пациента без прогрессии, обследования не были представлены для анализа.

Данный клинический случай демонстрирует длительный период наблюдения, 8-летнюю безрецидивную и общую выживаемость после комплексного лечения распространенного рака шейного отдела пищевода, а также продемонстрирована возможность выполнения органосохранной операции, путем транстрахеальной резекции пищевода с сохранением качества жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы выбора метода лечения местно-распространенных злокачественных опухолей в области шеи не вызывает сомнений. Лечение пациентов с местно-распространенным злокачественным опухолевым процессом в области шеи имеет свои трудности и особенности в тактике ведения и лечения, требует мультидисциплинарного подхода в лечении. Эта локализация остается одной из самых сложных проблем современной клинической онкологии головы и шеи, требующей постоянного поиска новых решений, что позволяет надеяться на улучшение прогноза у данной категории пациентов. В связи с этим данная работа определила основную цель работы, поиска новых возможностей в лечении для решения данных вопросов у пациентов с местно-распространенными формами злокачественной опухоли гортани, шейного отдела пищевода и шейного отдела трахеи, в определении органосохраняющего плана лечения. Среди всех злокачественных опухолей дыхательной системы – первичные раки трахеи составляют 0,2%, что составляет 2,6 миллионов в год. Наиболее частыми гистологическими вариантами являются плоскоклеточный рак и аденокистозная карцинома, которые составляют от 60 до 90% всех опухолей трахеи. Пятилетняя выживаемость после радикально выполненного объема хирургического вмешательства при цилиндроме (аденокистозном раке) составляет 65-85%, при плоскоклеточном раке трахеи – выживаемость в течение 5 лет не превышает 40% [7]. При анализе данных в нашем исследовании мы столкнулись с тем, что именно первичные злокачественные опухоли трахеи действительно в соответствии международной статистикой встречаются крайне редко, поэтому интересные 2 случая злокачественной опухоли шейного отдела трахеи представлены в отдельной главе клинических случаев, учитывая важность знаний и отсутствие большого опыта в лечении этих пациентов.

Лечение пациентов с местно-распространенной опухолью гортани заведомо влечет за собой инвалидизирующие варианты лечения. Работы, представленные

при лечении местно-распространенных опухолей гортани Veterans Administration (исследование VA), проведено в 1999 году требуют доработки в плане отбора и выбора метода лечения на первом этапе. Авторы представили данные о группе пациентов, которым проведено химиолучевое лечение, с индукционными курсами химиотерапии, а затем лучевая терапия, но в данной группе при отсутствии эффекта выполнена Ларингэктомия, а во второй группе у пациентов с той же стадией сначала выполнена Ларингэктомия, а затем лучевая терапия. Конечно же это исследование внесло значительные коррективы к лечению пациентов с злокачественной опухолью гортани на поздних стадиях [105], но в нашем исследовании мы доказали, что возможно распределение пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом и без выполнения Ларингэктомии, что доказало наше исследование, оценивая безрецидивную выживаемость и общую выживаемость в соответствующих группах. Другое исследование RTOG 91-11, опубликованное в 2003 году продемонстрировало возможности органосохраняющего лечения, данное исследование позволило в последующем вывести химиолучевое лечение как первую линию в плане комбинированного лечения данной категории пациентов. Однако, оба эти исследования подверглись критике из-за неправильного подбора пациентов в группы, неправильно учитывалась стадия и не полноценно оценены регионарные лимфатические узлы на шее. В нашем исследовании, при включении пациентов в группы, при рандомизации были четко определены критерии включения и относительно них были созданы аналогичные группы пациентов, с учетом ошибок подбора пациентов в предыдущих исследованиях: 1 группа пациентов, которым выполнено первым этапом хирургическое лечение, химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение – составила 74 человека; 2 группа пациентов, которым проводилось первым этапом химиолучевое и операция по показаниям – 74 пациента; 3 группа состояла из 12 человек – им проведено химиотерапевтическое лечение и хирургическое лечение – по экстренным показаниям – это паллиативная группа пациентов. Несмотря на малочисленность и не соответствие 3 группы двум другим, все же было принято

решение оставить эту группу для анализа причины проведения лекарственного лечения, оценки результатов выживаемости и сопоставления данных с 1 и 2 группами.

Несмотря на критику данных исследований, мы видим, что проблема лечения этой категории пациентов диктует необходимость поиска и подбора пациентов для органосохраняющего лечения. Несмотря на критику, спустя 10 лет после RTOG 91-11 и Veterans Administration (исследование VA), исследователями были внесены изменения в эти исследования и сделан вывод, что действительно у пациентов 3 и 4 стадией заболевания возможно проведение органосохраняющего лечения, но при сравнении данных выявлено, в данных группах с индукционной химиотерапией с последующей химиолучевой терапией в сравнении с группой с одномоментной химиолучевой терапией, при оценке данных общей выживаемости различий не было выявлено. Однако отмечено, что в группах с одномоментной химиотерапией и лучевой терапией смертность выше и связана она не с самим заболеванием, а с осложнениями, с высоким профилем токсичности данного лечения. В нашем исследовании были учтены ошибки предыдущих исследований. Выявлено, что у пациентов до лечения подвергавшимся при необходимости привентивной трахеостоме и гастростоме, постановке назогастрального зонда, а также своевременного лечения мукозитов, позволило исключить большую часть фатальных осложнений лечения и заболевания и снизить профиль токсичности химиолучевого лечения у данной категории пациентов. Хотя у исследователей J.J. Wang et al. [132], опубликовавшим свой обзор в 2012 году указано, что гастростома установлена только у трети нуждающихся, что заведомо влечет за собой прерывание лечения и возникновение осложнений у тех, кому она своевременно не была установлена, а у 7,6% случаях отмечена стриктура глоточно-пищеводного отдела.

Что касается пациентов, которым противопоказано химиолучевое лечение из-за степени распространения опухолевого процесса на хрящи гортани, трахею, высоких рисков кровотечения и распада, в нашем исследовании данная группа была включена в первую – основным методом которой являлся хирургический

метод лечения. Также нами были оценены и сравнены все три группы пациентов и установлена статистически значимо большая частота выявления инвазии в щитовидную железу и распространения на шейный отдел пищевода у пациентов из группы хирургического лечения (1) по сравнению с группой химиолучевого лечения (2), а также статистически значимо меньшая частота распространения на мягкие ткани у пациентов из группы химиолучевого лечения (3). У данной категории пациентов которым было противопоказано химиолучевое лечение, выполнялся хирургический метод лечения с одномоментной или отсроченной реконструктивно-пластической операцией различными видами замещения сформированных дефектов смежных органов на шее, также путем использования в том числе нового метода реконструкции дефекта глотки, разработанного в нашем учреждении. Также к вопросу в назначении и сравнении эффективности и токсичности химиопрепаратов было посвящено множество исследований [78, 110, 132, 137]. При изучении уровня и профиля токсичности химиолучевого лечения нами также оценены риски, связанные с определенными схемами лечения. В нашем исследовании в большинстве случаев в плане комбинированного лечения применялась схема 5-фторурацил+цисплатин/карбоплатин в химиолучевом лечении производилась редукция дозы химиопрепаратов на 25 процентов, из расчета 75 мг/м^2 цисплатин и 5-фторурацил – 750 мг/м^2 . В случае индукционных циклов – расчет доз производился стандартно 100 мг/м^2 цисплатин и 5-фторурацил – 1000 мг/м^2 , с учетом общего статуса пациента и потенциальных предикторов риска осложнений. Карбоплатин также высчитывался индивидуально состоянию пациента. В нашем исследовании также был тщательно изучен статус коморбидности пациентов и определены потенциальные предикторы риска осложнений лечения и заболевания пациента. Данные клинического статуса пациентов были представлены следующим образом: медианное значение CCS составило 5 (4-7) баллов, 2/24 (8,3%) пациентов имели 2 класс по ASA, 21/24 (87,5%) – 3 класс, 21/24 (87,5%) – 4 класс. 15/67 (22,4%) пациентов имели 1 по классификации ECOG. Нами были прослежены отдаленные результаты лечения. Медиана общей выживаемости в 1 группе хирургического

лечения составила 45 месяцев, а в группе химиолучевой – 44,6 месяцев, а медиана безрецидивной выживаемости в группе хирургического лечения составила 25,3 месяца, в группе химиолучевого лечения – 31,4 месяца. В результате анализа данных нашего исследования в категории пациентов с местнораспространенным злокачественным процессом в области гортани важным выводом является то, что химиолучевое лечение может служить альтернативой хирургическому лечению у данной категории пациентов, как органосохраняющий метод лечения. Анализируя вторую не менее сложную группу больных с местно-распространенным злокачественным процессом в области шейного отдела пищевода в сравнении с обзором представленной литературы, мы пришли к выводу, что очень важным моментом в лечении этой категории пациентов является поиск возможных органосохраняющих методов лечения в плане комбинированного и комплексного лечения. Данная группа в составе 97 человек также была распределена по первичному основному виду оказания помощи, которым в плане комбинированного лечения было выполнено – первым этапом хирургическое вмешательство распределены в 1 группу пациентов, во 2 группе пациенты, основным лечением которых являлось химиолучевое лечение, были оперированы по показаниям; в 3 группе – основным лечением было химиотерапевтическое и только по экстренным показаниям хирургическое. Группы по количеству человек распределены следующим образом: 1 группа пациентов, которым выполнено на первичном этапе хирургическое лечение, далее химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение – данная группа пациентов составила 48 человека; 2 группа пациентов, которым проводилось на первичном этапе, как основной метод – химиолучевое, затем химиотерапевтическое лечение и оперативное вмешательство было выполнено по показаниям – 30 пациентов; 3 третья группа состояла из 19 человек – им проведено химиотерапевтическое лечение.

Тактика ведения пациентов с раком шейного отдела пищевода отличается при локализации злокачественной опухоли в средней или нижней трети пищевода, так как очень часто рак шейного отдела пищевода диагностируется при местнораспространенных стадиях уже с распространением на соседние анатомические

структуры – гортань, трахею и щитовидную железу. Также в большинстве случаев отмечается поражение регионарных лимфатических узлов, тогда как при раке гортани, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов отмечается уже при местно-распространенном опухолевом процессе. Большинство выявленных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода не всегда поддаются хирургическому лечению, в том числе с использованием фаринголарингоэзофагэктомий. Поэтому первичная химиолучевая терапия является стандартным методом лечения. Однако и химиолучевая терапия не всегда является завершённой из-за степени распространения опухолевого процесса, либо осложнений, возникающих на фоне проводимой химиолучевой терапии, вынужденные перерывы в лечении, как и при описанном местно-распространенном раке гортани, в тоже время риски возникновения осложнений после хирургического лечения также крайне высоки. Целью нашего исследования также явился поиск возможных методов органосохраняющего излечения от рака. В классическом подходе лечения при анализе данных обзора литературы, описывается стандартная химиолучевая терапи. В схемы химиотерапии используются в химиопрепараты используются цисплатина и 5-фторурацила, оксалиплатина и 5-фторурацила или карбоплатина и паклитаксела [126]. В нашем исследовании также использовались данные схемы. При обращении к данным обзора литературы по лечению рака шейного отдела пищевода, следует отметить , что одно из важных было представлено Исследовательской группой радиационных онкологов (The Radiation Therapy Oncology Group). Они сравнили лучевую терапию как самостоятельное лечение и химиолучевую терапию для лечения пациентов с раком грудного отдела пищевода. Хотя это исследование было в большей степени касаето грудного отдела пищевода, но он дало возможность сделать вывод об улучшении пятилетней выживаемости данной категории пациентов и вывести химиолучевую терапию в один из основных методов лечения при данной локализации. Также заслуживает внимание исследование, выполненное авторами Al-Sarraf et al. [145] аналогичное как было представлено при местно-распространенном раке гортани, что в свою очередь

подтверждает важность данной проблемы и необходимости поиска новых методов лечения данной категории пациентов с местно-распространенными процессами в области шеи. Далее изучены еще несколько исследований с разноречивыми результатами, которые свидетельствовали в ряде случаев об отсутствии желаемого эффекта от химиолучевой терапии RTOG-85-01, сообщая о пятилетней выживаемости 18,6% у пациентов получавших химиолучевую терапию. Другие исследования показывают общую пятилетнюю выживаемость пациентов с раком шейного отдела пищевода около 30% [111], которые сравнивали общую выживаемость после проведенного хирургического лечения (она составляла от 24% до 47%) [106, 109, 167, 169]. Основной причиной таких не высоких результатов лечения явилось высокий профиль токсичности химиолучевого лечения при данной локализации: дисфагия, дегидратация, мукозиты, дополнительным токсическим эффектом отмечено токсическое повреждение костного мозга [29, 40, 46, 180, 182], трахеопищеводные свищи и другие осложнения от лечения. В данной ситуации у пациентов вынужденное прерывание лечения, а иногда к нему и невозможно было вернуться, ввиду долгого восстановительного периода. В нашем исследовании, в критерии включения также входили пациенты, которым уже установлена была трахеостома привентивно и гастростома, во избежание прерывания химиолучевого лечения. После окончания химиолучевого лечения пациентам была продолжена химиотерапия: 5-фторурацил+цисплатин/карбоплатин в химиолучевом лечении производилась редукция дозы химиопрепаратов на 25 процентов, из расчета 75 мг/м^2 цисплатин и 5-фторурацил – 750 мг/м^2 . В случае индукционных циклов, либо после химиолучевой терапии – расчет доз производился стандартно 100 мг/м^2 цисплатин и 5-фторурацил – 1000 мг/м^2 , с учетом общего статуса пациента и потенциальных предикторов риска осложнений. Карбоплатин также высчитывался индивидуально состоянию пациента. В данном исследовании нами также был тщательно изучен статус коморбидности пациентов как и в группе местно-распространенным раком гортани, определены потенциальные предикторы риска осложнений лечения и заболевания пациента. При оценке

вредных привычек, выявлено, что пациенты со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в 62,9% являются курильщиками, а в 66% случаев – употребляют алкоголь. А при оценке клинического статуса пациентов чаще всего в данной группе пациентов отмечено, что больше всего пациентов 69 (87,3%) из 79 (100%) включенных в анализ по шкале ASA градировались как ASA 3. По общему состоянию – ECOG статус-1 – установлен чаще всего, в 87 случаях (89,7%) из 97 (100%) включенных в анализ. При анализе данных протяженности, глубины инвазии опухоли у пациентов, нами было установлено, что статистически значимо первичная опухоль распространялась в область трахеи. Инвазия трахеи отмечена в 26,8% случаев ($p=0,0036$). При анализе данных литературы и поиска мишеней для лечения данной категории пациентов, в исследовании RTOG 0436 [81], сравнивающие общую выживаемость у пациентов пролеченных химиолучевой терапией с применением цетуксимаба и без его применения, а также результаты исследования COG, оценивающие влияние генфитиниба на общую выживаемость пациентов с раком пищевода, прогрессирующие на стандартной химиотерапии [55] не показали увеличения общей выживаемости при добавлении анти-EGFR таргетных препаратов к стандартной химиолучевой терапии.

В противоположность этому Lorenzen et al. [181], провели исследование, результаты которого были опубликованы позже результатов исследования SCOPE-1 и основывались на анализе данных только 62 пациентов. При этом, при добавлении цетуксимаба к стандартной схеме химиотерапии контроль над заболеванием достигался в 75%, а при использовании стандартной химиотерапии только в 57% случаев. Также обнаружены и различия в общей выживаемости, которая составила 9,5 и 5,5 месяцев соответственно. На основании полученных данных, авторы рекомендовали добавление цетуксимаба к стандартной схеме химиотерапии при распространенном и метастатическом плоскоклеточном раке пищевода. Также следует отметить, что досрочно закрыто исследование 3 фазы REAL 3 из-за низкой эффективности препарата [71]. Нами также проведено исследование в поисках мишеней для дальнейшей оценки и использования системной терапии с учетом данных иммуногистохимического исследования:

ki67, p16, p53, pd11 в опухолевой архивной ткани для выявления влияния данных этих показателей на течение болезни (таблица 28). Однако, статистически значимых данных в процессе анализа получено не было.

Не отмечено особенностей течения в зависимости от определенных показателей, как например при p16 положительном раке ротоглотке, прогноз является благоприятным, в сравнении с p16 негативным раком ротоглотки.

При анализе данных литературы в оценке локального контроля над опухолью, частота местно-регионарного рецидива при раке шейного отдела пищевода на фоне химиолучевой терапии составляет от 13,7% до 42% и развивается от 0 до 8,7 лет [66, 75, 81] на фоне только лучевой терапии данные показатели составляют от 51% до 74,1% и развиваются от 0 до 4 лет [179, 182]. При изолированном хирургическом лечении данные показатели составляют от 15,6% до 48,6% и появляются от 0 до 15 лет [105, 106, 109, 167]. Отсутствие достигнутого локального контроля заболевания является важным прогностическим фактором. Uno et al. [54] определили, что при прогрессировании рака шейного отдела пищевода, выявленное при эндоскопическом исследовании, выживаемость не превышает 20 месяцев, по сравнению с 60% двухгодичной выживаемостью и 40% пятилетней выживаемостью у пациентов, у которых был достигнут локальный контроль заболевания. Лечение локальных рецидивов осуществляется спасительным хирургическим лечением, которое сопровождается высоким риском осложнений, однако является единственным шансом для продления жизни пациентов [160]. При невозможности спасительного хирургического лечения, следует рассмотреть вопрос о паллиативном лечении.

В нашем исследовании при оценке общей и безрецидивной выживаемости в каждой из групп выявлено, что медиана общей выживаемости в когорте пациентов составила 18,7 месяцев: в группе хирургического лечения – 39,1 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,1 месяцев]; в группе химиолучевого лечения – 23,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,2 месяцев]; в группе химиотерапевтического лечения – 8,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,3 месяцев]. При оценке безрецидивной

выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости в когорте пациентов составила 19 месяцев [95% ДИ: 6,6-77,9]: в группе хирургического лечения – 19 месяцев [95% ДИ: 6,6-77,9 месяцев]; в группе химиолучевого лечения – 11,5 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,7 месяцев]; в группе химиотерапевтического лечения – 3,4 месяцев [95% ДИ: 2,2-37,1 месяцев]. Общая и безрецидивная выживаемость в группе химиотерапевтического лечения прослежена в течение трех лет, а в первых двух группах – возможность оценки пятилетней выживаемости. По данным исследователей, обзора литературы выживаемость пациентов с раком шейного отдела пищевода остается низкой, что связано с поздней диагностикой, сопутствующей патологией, анатомическими особенностями, предрасполагающим к быстрому росту опухоли и склонностью к метастазированию. Также встречаются синхронные и метакронные опухоли в 12% и 30% случаях соответственно. Ряд авторов Yamada et al. (2006) [182], выявили, что наиболее важными факторами, оказывающими влияние на выживаемость, является общий соматический статус и протяженность опухоли (больше 6 сантиметров)

В нашем исследовании: в таблице 34 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода. Наличие язвенной болезни было статистически значимо ассоциировано с более высокой общей и безрецидивной выживаемостью независимо от получаемого лечения, при сравнении всех групп. Анализируя причину связи выживаемости с язвенной болезнью, можно предположить, что данная сопутствующая патология предполагает местный эндоскопический контроль и соответственно более раннее выявление злокачественной опухоли. Также в процессе лечения, постоянное наблюдение и противоязвенная терапия позволяет не прерывать основное противоопухолевое лечение, тем самым можно получить полный местный контроль за злокачественным процессом в области шейного отдела пищевода.

Наличие ИБС было статистически значимо ассоциированы с меньшей общей выживаемостью независимо от получаемого лечения. Данная

сопутствующая патология не позволяет провести полный объем необходимого лечения платиносодержащими препаратами в полных дозах, выполняется редукция химиопрепаратов, замена одного препарата на другой, возможен перерыв в лечении, а это в свою очередь, приводит к неполному ответу на проведенное лечение, соответственно к прогрессированию опухолевого процесса. Этим и обусловлена меньшая общая выживаемость пациентов. Также нами проведена оценка осложнений в послеоперационном периоде и установлена взаимосвязь с различными факторами. Было установлено, что сам реконструктивный этап не был ассоциирован с послеоперационными осложнениями, оказалось, что продолжительность операции и объем кровопотери были статистически значимо ассоциированы с развитием послеоперационных осложнений. Учитывая данные осложнений, сложности планирования лечения у данной категории пациентов, нами был создан алгоритм лечения пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода, который был основан на анатомической локализации первичной опухоли, с учетом особенностей был разработан и запатентован новый метод хирургического доступа и удаления опухоли у данной категории пациентов, в зависимости от расположения верхней границы опухоли относительно перстневидного хряща. Данная методика позволила выполнять Транстрахеальную резекцию пищевода с органосохраняющим эффектом, один из клинических случаев подобной операции в плане комбинированного и комплексного лечения представлен отдельно в главе описания клинических случаев.

В результате нашего исследования, полученные данные позволили решить ряд важных проблем, несмотря на то, что появление новых данных и знаний, а приобретение опыта ведения и лечения категории пациентов, которые ранее подвергались чаще паллиативным методам лечения, данное исследование позволит в последующем продолжить его в научном поиске.

Данное исследование и полученные результаты позволили нам создать определенный алгоритм в отношении лечения пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи, выбирать тот

метод лечения, который является наиболее оптимальным для конкретного пациента, что, с вою очередь, даст возможность выбора органосохранной операции с учетом нового метода транстрахеальной резекции пищевода; позволит выбрать новый метод реконструкции дефекта глотки у заядлых курильщиков, с атеросклеротическим поражением сосудов и нарушением микрососудистого русла. Также данное исследование подтвердило и рекомендует до начала лечения выполнять гастростомию и трахеостомию, для исключения нежелательных перерывов в лечении, в том числе купирование и своевременное лечение мукозитов. Также основным выводом данной работы можно считать, то что химиолучевая терапия при местно-распространенном раке гортани и шейного отдела пищевода может быть альтернативой хирургическому лечению с учетом данных общей и безрецидивной выживаемости, с учетом статуса коморбидности пациентов. Возможности уменьшить инвалидизирующие методы лечения, спасительные операции, а выбор метода лечения в пользу химиолучевой терапии, в ряде случаев, позволяет сохранить орган, тем самым не ухудшить качество жизни онкологических пациентов.

Перспективные направления:

Применительно конкретно к данной работе, перспективным является следующее:

- развитие далее консервативных методов лечения;
- учитывая сложности хирургического выполнения операции, предложенные нами алгоритмы лечения пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода, позволят далее усовершенствовать его в плане подходов к лечению и его выполнению;
- восстановительные операции, реабилитация пациентов после инвалидизирующего лечения, улучшение качества жизни;
- разработка и внедрение новых методов подхода к выбору хирургического вмешательства относительно анатомо-топографического расположения первичной опухоли в области шеи и регионарных метастазов.

ВЫВОДЫ

1. В группе с местно-распространенным раком гортани при сравнении хирургического метода лечения, химиолучевого и химиотерапевтического, общая выживаемость статистически значимо не отличалась ($p=0,1076$), в то время как безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе химиолучевого лечения 53,9 [40,7-71,4] против 36,8 [25,1-53,8] хирургической группы $p=0,035$. Принимая во внимание органосохраняющий характер химиолучевой терапии, она может рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению.
2. Проведенный анализ послеоперационных осложнений показал статистически значимую взаимосвязь послеоперационных осложнений и пневмонии ОШ=1,01 [1,00; 1,01] ($p=0,0017$) с длительностью оперативного вмешательства ОШ=1,00 [1,00; 1,01] ($p=0,0043$) и объемом кровопотери ОШ=1,01[1,00; 1,01] ($p=0,0010$). Внедрение миниинвазивных вмешательств в хирургическую практику лечения злокачественных опухолей шейного отдела пищевода позволило снизить длительность оперативного вмешательства, объем травматизации и кровопотерю, тем самым снизить число осложнений.
3. При анализе эффективности хирургического, химиолучевого и химиотерапевтического лечения пациентов с злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в трех группах, установлено, что общая выживаемость, в указанных группах больных, статистически значимо не отличалась ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость была достоверно ниже у пациентов, получавших только химиотерапевтическое лечение 14,3% ($p=0,0156$) . Учитывая данные сравнения общей выживаемости в группах хирургического и химиолучевого лечения, несмотря на осложнения от химиолучевого лечения, данный метод представляется оправданным, учитывая органосохраняющий эффект, следовательно является предпочтительным в лечении данной категории пациентов.

4. В результате проведенного многофакторного анализа данных всех трех групп пациентов с местно-распространенным раком гортани, установлены прогностические факторы, предикторы общей и безрецидивной выживаемости. такие как распространенность опухолевого процесса в лимфатических узлах (сN 2-3), ОШ 3,13 [1,48-6,62] $p=0,0029$, наличие язвенной болезни 2,39 [1,19-4,81] ($p=0,0009$), инвазия в хрящи гортани ОШ 5,04 [2,35-10,81] ($<0,0001$), распространение опухолевого процесса на гортаноглотку ОШ 1,86 [0,99-3,51] ($p=0,0545$) и инвазия в щитовидную железу ОШ 3,05 [1,16-8,07] ($p=0,0244$) , при сравнении этих данных в трех группах установлено, что все эти факторы были статистически значимо ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью независимо от получаемого лечения.
5. Принимая во внимание различный ответ на химиолучевую терапию, в зависимости от оценки эффекта на промежуточном этапе химиолучевой терапии нами был разработан алгоритм лечения пациентом со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода. Разработанный и внедренный алгоритм комплексного подхода в лечении пациентов с раком шейного отдела пищевода с учетом его топографо-анатомического расположения, относительно перстневидного хряща позволяет рассматривать химиолучевую терапию (общая выживаемость достоверно выше, 44,% [26,9-74,9] $p=0,035$) как приоритетный способ лечения пациентов с данной патологией, после оценки эффекта от химиолучевой терапии на 40 Гр, при отсутствии эффекта возможно выполнение органосохраняющего объема хирургического вмешательства, путем транстрахеальной резекции пищевода и формированием пищевода анастомоза после пересечения трахеи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании плана лечения у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани, необходимо учитывать коморбидность. Относительно имеющихся данных, возможно прогнозировать дальнейшее течение болезни у пациентов, соответственно принять решение о том или ином методе лечения как первый в плане: химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, хирургическое лечение.
2. У пациентов с местно-распространенным раком гортани, шейного отдела пищевода, до начала лечения необходимо устанавливать эндоскопическую гастростомию в случае дисфагии 3 и 4 степени, для полноценного питания в процессе химиолучевого лечения с целью исключения возможного вынужденного перерыва в лечении.
3. При формировании плана лечения у пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода, необходимо учитывать возможное хирургическое лечение по удалению органокомплекса, учитывая степень распространения опухолевого процесса и необходимостью в последующем реконструктивной операции с использованием висцеральных лоскутов, в частности желудочного трансплантата. В данном случае необходимо выполнять трубчатую гастростомию, по предложенному способу, для развития внутриорганных коллатералей в сформированном трансплантате-желудке, с целью получения кровоснабжаемого трансплантата в последующем планировании операции. В свою очередь, предлагаемый нами новый способ позволит значительно снизить риски несостоятельности орогастральных анастомозов.
4. У пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода до начала химиолучевого лечения необходимо формировать привентивную трахеостомию, в случае поражения голосового аппарата, сдавления опухолью просвета трахеи из вне, с целью обеспечения

полноценного дыхания и исключения осложнений в процессе химиолучевого лечения. Выполнение трахеостомии в процессе химиолучевого лечения сопряжено с высокими рисками интраоперационных осложнений.

5. В процессе химиолучевой терапии необходимо проводить сопутствующую терапию: антибактериальную, антимикробную, противогрибковую терапию с учетом выполненных посевов на микрофлору, учитывая сопровождающимися оральными мукозитами, и тяжелым состоянием пациентов.
6. Обеспечивать нутритивной поддержкой в процессе химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода и после нее, что дает возможность исключить перерывы в химиолучевом лечении, которые могут возникнуть без сопроводительного лечения и привести к прогрессированию опухолевого процесса.
7. При выполнении хирургического этапа лечения рака шейного отдела пищевода, необходимо учитывать анатомо-топографические особенности расположения первичной опухоли, исходя из предложенного алгоритма выполнения доступа. Необходимо использовать метод транстрахеальной резекции шейного отдела пищевода, с формированием двух анастомозов – межтрахеального и гастрофарингеального в случае расположения первичной опухоли пищевода на расстоянии менее 2 см от уровня нижнего края перстневидного хряща.
8. Использование миниинвазивных технологий в хирургии позволяет уменьшить травматичность операции, обеспечить быструю реабилитацию и снизить риски послеоперационных осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе анализа полученных данных о статусе коморбидности пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода и местно-распространенной злокачественной опухолью гортани, выявлены возможности определения показаний к проведению органосохраняющего вида лечения- химиолучевого, либо выполнению хирургического лечения, что в свою очередь, позволит в дальнейшем определять группу пациентов, которым показаны данные виды вмешательств. Перспективным направлением являются созданные алгоритмы и усовершенствованные методы лечения шейного отдела пищевода, которые позволили определить показания к выполнению хирургического лечения, исходя из анатомо-топографического расположения первичной опухоли. В дальнейшем данные алгоритмы могут быть усовершенствованы и использованы в определении плана лечения у данной категории пациентов, а сопроводительная терапия позволит снизить количество осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПР	– Аргоноплазменная реканализация
АТМ	– Атмосфер
БТ	– Брахитерапия
ВЯВ	– Внутренняя яремная вена
ГКСМ	– Грудино-ключично-сосцевидная мышца
Гр	– Грей
ДИ	– Доверительный интервал
ДЛТ	– Дистанционная лучевая терапия
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ИТК	– Ингибиторы тирозинкиназ
КТ	– Компьютерная томография
ЛУ	– Лимфатические узлы
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
ОРИТ	– Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСА	– Общая сонная артерия
ОШ	– Отношение шансов
ПЭТ	– Позитронно-эмиссионная томография
ХЛ	– Хирургическое лечение
ХЛТ	– Химиолучевая терапия
ХТ	– Химиотерапия
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФБС	– Фибробронхоскопия
ФГДС	– Фарингогастродуоденоскопия
ЩЖ	– Щитовидная железа
AJCC	– Американский объединенный комитет по раку
EUS	– Эндоскопическая ультразвуковая система
RUSSCO	– Российское общество клинической онкологии
SEER	– База данных выживаемости, эпидемиологии и исходов в США по 26 штатам

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизян, Р.И. Современные подходы к лечению рака гортани III стадии (T3N0M0) / Р.И. Азизян, А. Бадалян // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 20. – С. 69.
2. Алымов, Ю.В. Роль препаратов гиалуроновой кислоты в профилактике и лечении лучевого мукозита полости рта и ротоглотки / Ю.В. Алымов, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева // Опухоли головы и шеи. – 2019. – № 3. – С. 29-37.
3. Восстановление голосовой функции после субтотальной ларингэктомии и формирования трахеоглоточного шунта / Е.А. Красавина, Л.Н. Балацкая, Е.Л. Чойнзонов, Д.Е. Кульбакин // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 4. – С. 39-43.
4. Выбор варианта хирургического лечения рецидивного рака органов орофарингеальной области / И.А. Задеренко, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева, А.А. Ахундов // Опухоли головы и шеи. – 2017. – № 7. – С. 25-29.
5. Давыдов, М.И. Рак пищевода / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди. – 3-е изд. – Москва, 2007. – 392 с.
6. Заридзе, Д.Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России / Д.Г. Заридзе, А.Д. Каприн, И.С. Стилиди // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 578-591.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / А.Д. Каприн; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского. – Москва, 2017. – 250 с.
8. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-255-1.

9. Логопедическая реабилитация больных после хирургического лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны / А.М. Степанова, Т.А. Петрова, Г.А. Ткаченко, С.О. Подвязников // Опухоли головы и шеи. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 73-76.
10. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Выпуск пятый / В.М. Мерабишвили; под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. – Санкт-Петербург, 2020. – 236 с.
11. Методика субтотальной ларингэктомии с формированием трахеоглоточного шунта в хирургической реабилитации у больных раком гортани и гортаноглотки / Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, Е.А. Красавина, М.Р. Мухамедов // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 5. – С. 170.
12. Микрохирургическая реконструкция аэродигестивного тракта толстокишечно-подвздошным аутоотрасплататом у больного раком гортаноглотки / М.В. Ратушный, А.П. Поляков, Д.В. Сидоров [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 4. – С. 34-41.
13. Органосохраняющее лечение местно-распространенного рака гортаноглотки с применением регионарной внутриартериальной химиотерапии у пациента с единственной функционирующей почкой / А.А. Ахундов, А.М. Мудунов, Б.И. Долгушин [и др.]. // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 99-103.
14. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – Москва, 2013. – 478 с.
15. Послеоперационные осложнения в комбинированном лечении местно-распространенного и рецидивного орофарингеального рака / Д.В. Сикорский, С.О. Подвязников, А.Н. Володин [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 3. – С. 46.

16. Принципы лучевой терапии рака гортани / С.Б. Алиева, Р.И. Азизян, А.М. Мудунов [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 24-33.
17. Рак гортаноглотки : клинические рекомендации / А.А. Аванесов, С.Б. Алиева, Ю.В. Алымов [и др.]. – МЗ РФ, 2020. – 61 с.
18. Тактика химиолучевой терапии больных местно-распространенным плоскоклеточным раком глотки стадии N3 / С.Б. Алиева, И.А. Задеренко, Т.Н. Борисова [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 25-30.
19. Танеева, А.Ш. Спорные вопросы в лечении больных раком складочного отдела гортани T3N0–2M0 / А.Ш. Танеева, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева // Опухоли головы и шеи. – 2015. – № 2. – С. 10-13.
20. Тотальная фарингоэзофагопластика тонкокишечным аутоотрасплататом у больного раком шейного отдела пищевода / М.В. Ратушный, А.П. Поляков, В.М. Хомяков [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – № 3. – С. 75-85.
21. Эволюция хирургических методов восстановления голосовой функции после ларингэктомии / Л.Г. Кожанов, А.М. Сдвижков, И.В. Решетов [и др.] // Голова и шея. – 2016. – № 1-2. – С. 34-39.
22. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction / H.W. Wang, P.Y. Chu, K.T. Kuo [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2006. – Vol. 93, № 6. – P. 468-476. – doi: 10.1002/jso.20472.
23. Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus / N. Pandeya, G. Williams, A.C. Green [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 1215-1224.e2. – doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.052.
24. Ambrosch, P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer / P. Ambrosch // Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery. – 2007. – Vol. 15, № 2. – P. 82-88. – doi: 10.1097/MOO.0b013e3280147336.

25. An assessment of GLOBOCAN methods for deriving national estimates of cancer incidence / S. Antoni, I. Soerjomataram, B. Møller [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2016. – Vol. 94, № 3. – P. 174-184. – doi: 10.2471/BLT.15.164384.
26. Anatomical and surgical evaluation of gastroepiploic artery / K. Tomioka, M. Murakami, A. Saito [et al.] // *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. – 2016. – Vol. 92, № 3.4. – P. 49-52. – doi: 10.2535/ofaj.92.49.
27. Applications of IMAT in cervical esophageal cancer radiotherapy: a comparison with fixed-field IMRT in dosimetry and implementation / Y. Yin, J. Chen, L. Xing [et al.] // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 3343. – doi: 10.1120/jacmp.v12i2.3343.
28. Applying the technique of volume-modulated arc radiotherapy to upper esophageal carcinoma / P. Ma, X. Wang, Y. Xu [et al.] // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 221-228. – doi: 10.1120/jacmp.v15i3.4732.
29. Archibald, S. Pharyngo-cervical Esophageal Reconstruction / S. Archibald, J.E. Young, A. Thoma // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2005. – Vol. 32, № 3. – P. 339-346.
30. Barnes, L. Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. / L. Barnes, J.T. Johnson // *Pathology annual*. – 1986. – Vol. 21, Pt 1. – P. 173-250.
31. Basheeth, N. Elective Neck Dissection for N0 Neck During Salvage Total Laryngectomy: Findings, Complications, and Oncological Outcome / N. Basheeth, G. O'Leary, P. Sheahan // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2013. – Vol. 139, № 8. – P. 790-796.
32. Basheeth, N. Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection / N. Basheeth, G. O'Leary, P. Sheahan // *Head & neck*. – 2014. – Vol. 36, № 4. – P. 580-584. – doi: 10.1002/hed.23337.
33. Bioavailability and risk assessment of orally ingested polycyclic aromatic hydrocarbons / A. Ramesh, S.A. Walker, D.B. Hood [et al.] // *International Journal*

- of Toxicology. – 2004. – Vol. 23, № 5. – P. 301-333. – doi: 10.1080/10915810490517063.
34. Cahow, C.E. Gastric Pull-up Reconstruction for Pharyngo-laryngo-esophagectomy / C.E. Cahow, C.T. Sasaki // Archives of Surgery. – 1994. – Vol. 129, № 4. – P. 425-430.
35. Carcinoma of the cervical esophagus: diagnosis, management, and results / D.J. Lee, A. Harris, A. Gillette [et al.] // Southern medical journal. – 1984. – Vol. 77, № 11. – P. 1365-1367. – doi: 10.1097/00007611-198411000-00004.
36. Carcinoma of the hypopharynx and the cervical oesophagus: A surgical challenge / T. Böttger, P. Bumb, P. Dutkowski [et al.] // European Journal of Surgery. – 1999. – Vol. 165, № 10. – P. 940-946. – doi: 10.1080/110241599750008044.
37. Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort / X. Wang, S. Lin, I. Yu [et al.] // Cancer Science. – 2013. – Vol. 104, № 2. – P. 245-249. – doi: 10.1111/cas.12060.
38. Cervical esophageal cancer: A population-based study / G.D. Grass, S.L. Cooper, K. Armeson [et al.] // Head & Neck. – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 808-814. – doi: 10.1002/hed.23678.
39. Cetuximab plus cisplatin–5-fluorouracil versus cisplatin–5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie / S. Lorenzen, T. Schuster, R. Porschen [et al.] // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20, № 10. – P. 1667-1673. – doi: 10.1093/annonc/mdp069.
40. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) / J.S. Cooper, M.D. Guo, A. Herskovic [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 1999. – Vol. 281, № 17. – P. 1623-1627. – doi: 10.1001/jama.281.17.1623.
41. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): A multicentre, phase 2/3 randomised trial / T. Crosby, C.N. Hurt, S. Falk [et al.] // The Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 627-637. – doi: 10.1016/S1470-2045(13)70136-0.

42. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion / F.P. Worden, J. Moyer, J.S. Lee [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 1510-1517. – doi: 10.1002/lary.20294.
43. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer / M.R. Posner, D.M. Hershock, C.R. Blajman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 357, № 17. – P. 1705-1715. – doi: 10.1056/NEJMoa070956.
44. Cisplatin/irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer / B.N. Ruppert, J.M. Watkins, K. Shirai [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 346-352. – doi: 10.1097/COC.0b013e3181aaca26.
45. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy / P. Zhang, M. Xi, L. Zhao [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 257-261. – doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.011.
46. Clinical Study Induction Chemotherapy followed by Concurrent Chemotherapy and High-Dose Radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Oesophagus / M. Stuschke, M. Stahl, H. Wilke [et al.] // *Oncology*. – 1999. – Vol. 57, № 2. – P. 99-105. – doi: 10.1159/000012015.
47. Coleman, J.J. Reconstruction of the pharynx and cervical esophagus / J.J. Coleman // *Seminars in surgical oncology*. – 1995. – Vol. 11, № 3. – P. 208-220.
48. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: A case-control study / R. Talamini, C. Bosetti, C. La Vecchia [et al.] // *Cancer Causes and Control*. – 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 957-964. – doi: 10.1023/a:1021944123914.
49. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma / W.H. Fu, L.H. Wang, Z.M. Zhou [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 10, № 8. – P. 1098. – doi: 10.3748/wjg.v10.i8.1098.
50. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma / Z. Ferahkose, A. Bedirli,

- M. Kerem [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2008. – Vol. 21, № 4. – P. 340-345. – doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00781.x.
51. Complication following gastric pull-up reconstruction for advanced hypopharyngeal or cervical esophageal carcinoma: a 20-year review in a Chinese institute / H. Shuangba, S. Jingwu, W. Yinfeng [et al.] // American Journal of Otolaryngology. – 2011. – Vol. 32, № 4. – P. 275-278. – doi: 10.1016/j.amjoto.2010.05.002.
52. Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: A long-term evaluation / O. Laccourreye, S. Hans, A. Borzog-Grayeli [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 122, № 5. – P. 752-757. – doi: 10.1067/mhn.2000.98756.
53. Computed tomography – based distribution of involved lymph nodes in patients with upper esophageal cancer / M. Li, Y. Liu, L. Xu [et al.] // Current Oncology. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. e178. – doi: 10.3747/co.22.2365.
54. Concurrent chemoradiation for patients with squamous cell carcinoma of the cervical esophagus / T. Uno, K. Isobe, H. Kawakami [et al.] // Diseases of the Esophagus. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 12-18. – doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00632.x.
55. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer / A.A. Forastiere, H. Goepfert, M. Maor [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 349, № 22. – P. 2091-2098. – doi: 10.1056/NEJMoa031317.
56. Consumption of alcohol and risk of cancer among men: A 30 year cohort study in Lithuania / R. Everatt, A. Tamosiunas, D. Virviciute [et al.] // European Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 383-392. – doi: 10.1007/s10654-013-9814-y.
57. Current management of cervical esophageal cancer / D.K. Tong, S. Law, D.L. Kwong [et al.] // World Journal of Surgery. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 600-607. – doi: 10.1007/s00268-010-0876-7.

58. Davies, L. Epidemiology of head and neck cancer in the United States / L. Davies, H.G. Welch // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2006. – Vol. 135, № 3. – P. 451-457.e3.
59. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial / T. Conroy, M.P. Galais, J.L. Raoul [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 305-314. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
60. Delayed Regional Metastases, Distant Metastases, and Second Primary Malignancies in Squamous Cell Carcinomas of the Larynx and Hypopharynx / J.G. Spector, D.G. Sessions, B.H. Haughey [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2001. – Vol. 111, № 6. – P. 1079-1087. – doi: 10.1097/00005537-200106000-00028.
61. De-Ren, S. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients / S. De-Ren // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1989. – Vol. 16, № 2. – P. 329-334.
62. Diagnostic accuracy of lugol chromoendoscopy in the oesophagus in patients with head and neck cancer / R. Carvalho, M. Areia, D. Brito [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2013. – Vol. 105, № 2. – P. 79-83. – doi: 10.4321/s1130-01082013000200004.
63. Does an apple a day keep the oncologist away? / S. Gallus, R. Talamini, A. Giacosa [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 1841-1844. – doi: 10.1093/annonc/mdi361.
64. Dose–response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy / Z. Zhang, Z. Liao, J. Jin [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2005. – Vol. 61, № 3. – P. 656-664. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.06.022.
65. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus / L. Fenkell, I. Kaminsky, S. Breen [et al.] //

- Radiotherapy and Oncology. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 287-291. – doi: 10.1016/j.radonc.2008.08.008.
66. Effect of Concurrent High-Dose Cisplatin Chemotherapy and Conformal Radiotherapy on Cervical Esophageal Cancer Survival / S.H. Huang, G. Lockwood, J. Brierley [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2008. – Vol. 71, № 3. – P. 735-740. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.022.
 67. Elective neck dissection during salvage surgery for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy with elective nodal irradiation / R. Dagan, C.G. Morris, J.M. Kirwan [et al.] // The Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 945-952. – doi: 10.1002/lary.20854.
 68. Elective nodal irradiation provides a superior therapeutic modality for lymph node positivity esophageal squamous cell carcinoma patients receiving definitive radiotherapy versus involved-field irradiation / Q. Li, S. Zhu, S. Li, W. Deng // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 3. – P. e14080. – doi: 10.1097/MD.00000000000014080.
 69. Endoscopic ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy and chemotherapy / E. Laterza, G. de Manzoni, A. Guglielmi [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 1999. – Vol. 67, № 5. – P. 1466-1469. – doi: 10.1016/s0003-4975(99)00267-2.
 70. End-to-End Anastomosis After Segmental Esophagectomy for Early Stage Cervical Esophageal Carcinoma / Z. Cao, Q. Ye, X. Qian [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 95, № 5. – P. 1815-1817. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.063.
 71. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): A randomised, open-label phase 3 trial / T. Waddell, I. Chau, D. Cunningham [et al.] // The Lancet Oncology. – 2013. – Vol. 14, № 6. – P. 481-489. – doi: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2.

72. Esophageal Cancer Located at the Neck and Upper Thorax Treated with Concurrent Chemoradiation: A Single-Institution Experience / S. Wang, Z. Liao, Y. Chen [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 252-259. – doi: 10.1016/s1556-0864(15)31576-8.
73. Esophageal Carcinogenesis / N. Watanabe, M. Shimizu, T. Kochi [et al.] // *Open Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 151-170. – doi: 10.4236/ojpathology.2014.44021.
74. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2019. – Vol. 144, № 8. – P. 1941-1953. – doi: 10.1002/ijc.31937.
75. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis / M. Liu, K. Zhao, Y. Chen, G.L. Jiang // *Radiation oncology (London, England)*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 232. – doi: 10.1186/s13014-014-0232-4.
76. Evans, P. Principles and Practice of Head and Neck Surgery and Oncology / P. Evans, P.Q. Montgomery, P.J. Gullane; eds P.Q. Montgomery, P.H.R. Evans, P.J. Gullane. – CRC Press, 2009. – 672 p. – ISBN 9780415444125.
77. Experience with supracricoid laryngectomy variants / M. Rifai, M.S. Hassouna, F. Abdel Fattah Ael [et al.] // *Head & Neck*. – 2011. – Vol. 33, № 8. – P. 1177-1183. – doi: 10.1002/hed.21593.
78. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis / M. Machtay, J. Moughan, A. Trotti [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 21. – P. 3582-3589. – doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
79. Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract / M. Morita, H. Kuwano, T. Nakashima [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 76. – P. 468-471. – doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19980518)76:4<468::aid-ijc4>3.0.co;2-p.

80. Family history of cancer and the risk of laryngeal cancer: A case-control study from Italy and Switzerland / W. Garavello, F. Turati, C. Bosetti [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 665-670. – doi: 10.1002/ijc.26055.
81. Feasibility of Involved-Field Conformal Radiotherapy for Cervical and Upper-Thoracic Esophageal Cancer / J.B. Ma, Y.P. Song, J.M. Yu [et al.] // *Oncology Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 34, № 11. – P. 599-604. – doi: 10.1159/000334194.
82. Functional and oncologic results of extended supracricoid partial laryngectomy / J.O. Park, Y.H. Joo, K.J. Cho [et al.] // *Archives of otolaryngology – Head & Neck surgery*. – 2011. – Vol. 137, № 11. – P. 1124-1129. – doi: 10.1001/archoto.2011.182.
83. Gasless Laparoscopically Assisted Transhiatal Esophagectomy for Upper Esophageal Carcinoma / J.X. Wu, L. Yu, J.Y. Li [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 1015-1019. – doi: 10.1245/s10434-014-4035-5.
84. Gastric Pull Up Reconstruction After Pharyngo Laryngo Esophagectomy for Advanced Hypopharyngeal Cancer / A.V. Sreehariprasad, R. Krishnappa, B.S. Chikaraddi [et al.] // *Indian Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 4. – doi: 10.1007/s13193-012-0135-5.
85. Gastric pull-up reconstruction after treatment for advanced hypopharyngeal and cervical esophageal cancer / Y. Marion, G. Lebreton, C. Brévert [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2016. – Vol. 133, № 6. – P. 397-400. – doi: 10.1016/j.anorl.2016.08.002.
86. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): A phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial / S.J. Dutton, D.R. Ferry, J.M. Blazeby [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 894-904. – doi: 10.1016/S1470-2045(14)70024-5.

87. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. – 2015. – Vol. 65, № 2. – P. 87-108. – doi: 10.3322/caac.21262.
88. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424. – doi: 10.3322/caac.21492.
89. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249. – doi: 10.3322/caac.21660.
90. Helliwell, T.R. Evidence based pathology: Squamous carcinoma of the hypopharynx / T.R. Helliwell // *Journal of Clinical Pathology*. – 2003. – Vol. 56, № 2. – P. 81-85.
91. Hermans, R. Review: Imaging of hypopharyngeal and cervical oesophageal cancer / R. Hermans // *Cancer Imaging*. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 7.
92. Hulshof Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma / R.L. Blom, M.N. Sosef, M. Nap [et al.] // *Diseases of the Esophagus*. – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 380-387. – doi: 10.1111/dote.12110.
93. Human Papillomavirus Infection and Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Case – Control Study / F. Guo, Y. Liu, X. Wang [et al.] // *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. – 2012. № 5 (21). – P. 780-785. – doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1206.
94. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma / E.B. Ludmir, S.J. Stephens, M. Palta [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 287. – doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001.
95. Impact of Pharyngeal Closure Technique on Fistula After Salvage Laryngectomy / U.A. Patel, B.A. Moore, M. Wax [et al.] // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck*

- Surgery. – 2013. – Vol. 139, № 11. – P. 1156-1162. – doi: 10.1001/jamaoto.2013.2761.
96. Incidence and prognostic impact of high-risk HPV tumor infection in cervical esophageal carcinoma / E.B. Ludmir, M. Palta, X. Zhang [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 401-407. – doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.053.
97. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer / G.T. Wolf, S.G. Fisher, W.K Hong [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 324. – P. 1685-1690. – doi: 10.1056/NEJM199106133242402.
98. INT 0123 (Radiation therapy oncology group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose versus standard-dose radiation therapy / B.D. Minsky, T.F. Pajak, R.J. Ginsberg [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 1167-1174. – doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167.
99. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer / S.L. Wang, Z. Liao, H. Liu [et al.] // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. – 2006. Vol. 34, № 12. – P. 5501. – doi: 10.3748/wjg.v12.i34.5501.
100. Kawaguchi Pericardial and Pleural Effusions after Definitive Radiotherapy for Esophageal Cancer / J. Fukada, N. Shigematsu, T. Ohashi [et al.] // *Journal of Radiation Research*. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 447-453. – doi: 10.1269/jrr.11194.
101. Laryngeal Cancer in the United States: Changes in Demographics, Patterns of Care, and Survival / H.T. Hoffman, K. Porter, L.H. Karnell [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116, № S111. – P. 1-13. – doi: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26.
102. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines / T.M. Jones, M. De, B. Foran [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2016. – Vol. 130, Suppl. S2. – P. S75-82. – doi: 10.1017/S0022215116000487.

103. Laryngeal long-term morbidity after supraglottic laryngectomy and postoperative radiation therapy / G. Spriano, P. Antognoni, G. Sanguineti [et al.] // *American Journal of Otolaryngology*. – 2000. – Vol. 21, № 1. – P. 14-21. – doi: 10.1016/s0196-0709(00)80119-2.
104. *Larynx AJCC Cancer Staging Manual* / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton [et al.] eds. – 7th ed. – New York: Springer, 2010. – P. 57-62.
105. Larynx-preserving esophagectomy and jejunal transfer for cervical esophageal carcinoma / H. Kadota, M. Sakuraba, Y. Kimata [et al.] // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1274-1280. – doi: 10.1002/lary.20493.
106. Larynx-preserving limited resection and free jejunal graft for carcinoma of the cervical esophagus / H. Miyata, M. Yamasaki, T. Takahashi [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 551-557. – doi: 10.1007/s00268-012-1875-7.
107. Legume intake and the risk of cancer: A multisite case-control study in Uruguay / D. Aune, E. De Stefani, A. Ronco [et al.] // *Cancer Causes and Control*. – 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 1605-1615. – doi: 10.1007/s10552-009-9406-z.
108. Lewin, K.J. Malignant and premalignant lesions of the esophagus / K.J. Lewin // *The Keio journal of medicine*. – 1992. – Vol. 41, № 3. – P. 177-183.
109. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus / K. Ott, F. Lordick, M. Molls [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2009. – Vol. 96, № 3. – P. 258-266. – doi: 10.1002/bjs.6437.
110. Long-Term Outcomes and Toxicity of Concurrent Paclitaxel and Radiotherapy for Locally Advanced Head-and-Neck Cancer / D. Citrin, J. Mansueti, A. Likhacheva [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2009. – Vol. 74, № 4. – P. 1040-1046. – doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.053.
111. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus / E. Gkika, T. Gauler, W. Eberhardt [et al.] // *Diseases of the Esophagus*. – 2014. – Vol. 27, № 7. – P. 678-684. – doi: 10.1111/dote.12146.
112. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced

- Larynx Cancer / A.A. Forastiere, Q. Zhang, R.S. Weber [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 845-852. – doi: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
113. Malignant tumours of the cervical oesophagus / A.S. Jones, N.J. Roland, J. Hamilton [et al.] // *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences.* – 1996. – Vol. 21, № 1. – P. 49-53. – doi: 10.1111/j.1365-2273.1996.tb01024.x.
114. Management of the N0 neck in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma / I.A. Bohannon, R.A. Desmond, L. Clemons [et al.] // *The Laryngoscope.* – 2010. – Vol. 120, № 1. – P. 58-61. – doi: 10.1002/lary.20675.
115. McCoul, E.D. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma / E.D. McCoul, G. Har-El // *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* – 2009. – Vol. 135, № 5. – P. 479-486.
116. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck / C. Kotwall, K. Sako, M.S. Razack [et al.] // *The American Journal of Surgery.* – 1987. – Vol. 154, № 4. – P. 439-442. – doi: 10.1016/0002-9610(89)90020-2.
117. Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: A case-control study / E. Bidoli, C. Bosetti, C. La Vecchia [et al.] // *Cancer Causes and Control.* – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 477-484. – doi: 10.1023/a:1024991618398.
118. Montesano, R. Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to etiology and pathogenesis: A review / R. Montesano, M. Hollstein, P. Hainaut // *Int. J. Cancer Pred. Oncol.* – 1996. – Vol. 69. – P. 225-235. – doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960621)69:3<225::AID-IJC13>3.0.CO;2-6.
119. Morphology and morphopathology of hypopharyngo-esophageal cancer / B. Popescu, C.R. Popescu, R. Grigore [et al.] // *Rom J. Morphol. Embryol.* – 2012. – № 2. – P. 243-248.
120. Multi-susceptibility genes associated with the risk of the development stages of esophageal squamous cell cancer in Feicheng County / Q.D. Li, H. Li, M.S. Wang [et al.] // *BMC Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8. – doi: 10.1186/1471-230X-11-74.
121. Multivariable analysis of risk factors for enlargement of the tracheoesophageal puncture after total laryngectomy / K.A. Hutcheson, J.S. Lewin, E.M. Sturgis,

- J. Risser // *Head & Neck*. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 557-567. – doi: 10.1002/hed.21777.
122. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders – Results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02 / J. Corry, L. Peters, R. Fisher [et al.] // *Head & Neck*. – 2008. – Vol. 30, № 6. – P. 737-742. – doi: 10.1002/hed.20769.
123. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Hypopharynx. Version 3.2019. – URL: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
124. Neill, J.O. *Self-Assessment in Head and Neck Surgery and Oncology* / J.O. Neill, J. Shah. – Elsevier Saunders, 2014. – 838 p. – ISBN: 9780323298551.
125. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective netherlands cohort study / N.S. Offermans, R. Vermeulen, A. Burdorf [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2014. – Vol. 56, № 1. – P. 6-19. – doi: 10.1097/JOM.0000000000000060.
126. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 5. – P. v50-v57. – doi: 10.1093/annonc/mdw329.
127. Oncologic outcomes of total laryngectomy: Impact of margins and preoperative tracheostomy / N. Basheeth, G. O'Leary, H. Khan, P. Sheahan // *Head and Neck*. – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 862-869. – doi: 10.1002/hed.23681.
128. Oosthuizen, J.C. The role of pectoralis major myofascial flap in salvage laryngectomy: A single surgeon experience / J.C. Oosthuizen, D.S. Leonard, J.B. Kinsella // *Acta Otolaryngol*. – 2012. – Vol. 132, № 9. – P. 1002-1005. – doi: 10.3109/00016489.2012.672768.
129. p53 expression in squamous dysplasia associated with carcinoma of the oesophagus: evidence for field carcinogenesis / M. Yasuda, H. Kuwano,

- M. Watanabe [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2000. – Vol. 83, № 8. – P. 1033. – doi: 10.1054/bjoc.2000.1443.
130. Paclitaxel and cisplatin combined with intensity-modulated radiotherapy for upper esophageal carcinoma / L. Tu, L. Sun, Y. Xu [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 1-6. – doi: 10.1186/1748-717X-8-75.
131. Paratracheal lymph node dissection in cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus: The need for guidelines / R. de Bree, C.R. Leemans, C.E. Silver [et al.] // *Head and Neck*. – 2011. – Vol. 33, № 6. – P. 912-916. – doi: 10.1002/hed.21472.
132. Pharyngoesophageal stricture after treatment for head and neck cancer / J.J. Wang, T.A. Goldsmith, A.S. Holman [et al.] // *Head & Neck*. – 2012. – Vol. 34, № 7. – P. 967-973. – doi: 10.1002/hed.21842.
133. Phase III Trial of Trimodality Therapy With Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared With Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781 / J. Tepper, M.J. Krasna, D. Niedzwiecki [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 7. – P. 1086-1092. – doi: 10.1200/JCO.2007.12.9593.
134. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer / D. Anantharaman, M. Marron, P. Lagiou [et al.] // *Oral Oncology*. – 2011. – Vol. 47, № 8. – P. 725-731. – doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.05.004.
135. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355, № 1. – P. 11–20. – doi: 10.1056/NEJMoa055531.
136. Predictors of outcome for advanced – stage supraglottic laryngeal cancer / I. Ganly, S.G. Patel, J. Matsuo [et al.] // *Head & Neck*. – 2009. – Vol. 31, № 11. – P. 1489-1495. – doi: 10.1002/hed.21113.
137. Predictors of severe late radiotherapy-related toxicity after hyperfractionated radiotherapy with or without concomitant cisplatin in locally advanced head and neck cancer. Secondary retrospective analysis of a randomized phase III trial

- (SAKK 10/94) / P. Ghadjar, M. Simcock, F. Zimmermann [et al.] // *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2012. – Vol. 104, № 2. – P. 213-218. – doi: 10.1016/j.radonc.2012.05.004.
138. Preoperative Bronchoscopic Assessment of Airway Invasion by Esophageal Cancer: A Prospective Study / M. Riedel, R.W. Hauck, H.J. Stein [et al.] // *CHEST*. – 1998. – Vol. 113, № 3. – P. 687-695. – doi: 10.1378/chest.113.3.687.
139. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer / P. van Hagen, M.C. Hulshof, J.J. van Lanschot [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366, № 22. – P. 2074-2084. – doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
140. Primary surgical treatment of T3 glottic carcinoma: Long-term results and decision-making aspects / K. Mantsopoulos, G. Psychogios, C. Bohr [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122, № 12. – P. 2723-2727. – doi: 10.1002/lary.23580.
141. Prognostic Factors in T3,N0-1 Glottic and Transglottic Carcinoma: A Multifactorial Study of 221 Cases Treated by Surgery or Radiotherapy / L.P. Kowalski, M.B. Batista, C.R. Santos [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 1996. – Vol. 122, № 1. – P. 77-82. – doi: 10.1001/archotol.1996.01890130069011.
142. Prognostic role of resection margin in open oncologic laryngeal surgery: survival analysis of a cohort of 139 patients affected by squamous cell carcinoma / C. Saraniti, R. Speciale, S. Gallina, P. Salvago // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (English Edition)*. – 2019. – Vol. 85, № 5. – P. 603-610. – doi: 10.1016/j.bjorl.2018.04.012.
143. Prognostic value of vocal cord fixation with respect to treatment in cancers of the supraglottis and pyriform sinus / C.A. Spaulding, A. Gillenwater, W.C. Constable [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1987. – Vol. 97, № 12. – P. 1450-1453. – doi: 10.1288/00005537-198712000-00013.

144. Progress against laryngeal cancer in the Netherlands between 1989 and 2010 / B.A. van Dijk, H.E. Karim-Kos, J.W. Coebergh [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 674-681. – doi: 10.1002/ijc.28388.
145. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study / M. Al-Sarraf, K. Martz, A. Herskovic [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 277-284. – doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.277.
146. Quantitative Analysis of High-Resolution Microendoscopic Images for Diagnosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma / D. Shin, M.A. Protano, A.D. Polydorides [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 272-279.e2. – doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.030.
147. Radical resection or chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer? / S.H. Chou, H.P. Li, J.Y. Lee [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 34, № 8. – P. 1832-1839. – doi: 10.1007/s00268-010-0595-0.
148. Raghavan, U. Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer / U. Raghavan, S. Quraishi, P.J. Bradley // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2003. – Vol. 128, № 3. – P. 419-425.
149. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study) / M.C.C.M. Hulshof, E.D. Geijssen, T. Rozema [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 25. – P. 2816-2824. – doi: 10.1200/JCO.20.03697.
150. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03 / L. Tupchong, C.B. Scott, P.H. Blitzer [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 1991. – Vol. 20, № 1. – P. 21-28. – doi: 10.1016/0360-3016(91)90133-o.
151. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma / J.M. Richard, H. Sancho-Garnier, J.J. Pessey [et al.] // *Oral. Oncology*. – 1998. – Vol. 34, № 3. – P. 224-228. – doi: 10.1016/s1368-8375(97)00090-0.

152. Randomized Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin and 5-Fluorouracil With or Without Docetaxel for Larynx Preservation / Y. Pointreau, P. Garaud, S. Chapet [et al.] // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101, № 7. – P. 498-506. – doi: 10.1093/jnci/djp007.
153. Reconstruction techniques for hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma / M. Jiang, X. He, D. Wu [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 449. – doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.12.
154. Relationship between Egr-1 gene expression and apoptosis in esophageal carcinoma and precancerous lesions / M.Y. Wu, Y.R. Liang, X.Y. Wu, C.X. Zhuang // World Journal of Gastroenterology. – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 971-975. – doi: 10.3748/wjg.v8.i6.971.
155. Results of Gastric Pull-up Reconstruction for Pharyngolaryngo-oesophagectomy in Advanced Head and Neck Cancer and Cervical Oesophageal Squamous Cell Carcinoma / P. Puttawibul, C. Pornpatanarak, B. Sangthong [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2004. – Vol. 27, № 3. – P. 180-185. – doi: 10.1016/S1015-9584(09)60029-4.
156. Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract / M. Morita, H. Saeki, M. Mori [et al.] // Surgery. – 2002. – Vol. 131, № 1. – P. S1-S6. – doi: 10.1067/msy.2002.119287.
157. Risk Factors of Stomal Recurrence After Laryngectomy: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Mei, Z. Huang, K. Wu [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2017. – Vol. 126, № 9. – P. 654-668. – doi: 10.1177/0003489417720221.
158. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma / V.I. Forest, P.F. Nguyen-Tan, J.C. Tabet [et al.] // Head & Neck. – 2006. – Vol. 28, № 12. – P. 1099-1105. – doi: 10.1002/hed.20479.
159. RTOG 0436: A phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery / D.H. Ilson, J. Moughan, M. Suntharalingam [et al.]. // Gastrointestinal (Noncolorectal) Cancer – 2014. – Vol. 32, № 15. – P. 4007-4007. – doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4007.

160. Salvage Resections for Recurrent or Persistent Cancer of the Proximal Esophagus After Chemoradiotherapy / C. Schieman, D.A. Wigle, C. Deschamps [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 95, № 2. – P. 459-463. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.028.
161. Single-Cycle Induction Chemotherapy Selects Patients With Advanced Laryngeal Cancer for Combined Chemoradiation: A New Treatment Paradigm / S. Urba, G. Wolf, A. Eisbruch [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 4. – P. 593-598. – doi: 10.1200/JCO.2005.01.2047.
162. Speech rehabilitation during the first year after total laryngectomy / S. Singer, D. Wollbrück, A. Dietz [et al.] // *Head & Neck*. – 2013. – Vol. 35, № 11. – P. 1583-1590. – doi: 10.1002/hed.23183.
163. Squamous Dysplasia and Early Esophageal Cancer in the Linxian Region of China: Distinctive Endoscopic Lesions / S.M. Dawsey, G.Q. Wang, W.M. Weinstein [et al.] // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 105, № 5. – P. 1333-1340. – doi: 10.1016/0016-5085(93)90137-2.
164. Study of p53 gene alteration as a biomarker to evaluate the malignant risk of Lugol-unstained lesion with non-dysplasia in the oesophagus / K. Kaneko, A. Katagiri, K. Konishi [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 96, № 3. – P. 492-498. – doi: 10.1038/sj.bjc.6603582.
165. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy (CHEP) in the management of laryngeal carcinoma: oncologic results. A 35-year experience / C. Page, G. Mortuaire, F. Mouawad [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2013. – Vol. 270, № 6. – P. 1927-1932. – doi: 10.1007/s00405-012-2300-4.
166. Supracricoid Partial Laryngectomy for Primary and Recurrent Laryngeal Cancer / S.M. Sperry, C.H. Rassekh, O. Laccourreye, G.S. Weinstein // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2013. – Vol. 139, № 11. – P. 1226-1235. – doi: 10.1001/jamaoto.2013.4990.

167. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus / H. Daiko, R. Hayashi, M. Saikawa [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 96, № 2. – P. 166-172. – doi: 10.1002/jso.20795.
168. Surgical Management of Carcinoma of the Hypopharynx and Cervical Esophagus: Analysis of 209 Cases / J.P. Triboulet, C. Mariette, D. Chevalier, H. Amrouni // *Archives of Surgery*. – 2001. – Vol. 136. – P. 1164-1170. – doi: 10.1001/archsurg.136.10.1164.
169. Surgical management of cervical esophageal carcinoma with larynx preservation and reconstruction / F. Sun, X. Li, D. Lei [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 2771.
170. Syrjänen, K.J. HPV infections and oesophageal cancer / K.J. Syrjänen // *Journal of Clinical Pathology*. – 2002. – Vol. 55, № 10. – P. 721.
171. T3 Glottic Cancer: Oncologic Results and Prognostic Factors / L. Lassaletta, M. García-Pallarés, E. Morera [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2001. – Vol. 124 № 5. – P. 556-560. – doi: 10.1067/mhn.2001.115498.
172. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group / P. Blanchard, J. Bourhis, B. Lacas [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 31, № 23. – P. 2854-2860. – doi: 10.1200/JCO.2012.47.7802.
173. Taylor, P.R. Squamous dysplasia – the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma / P.R. Taylor, C.C. Abnet, S.M. Dawsey // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 540.
174. The epidemiology of hypopharynx and cervical esophagus cancer / C.R. Popescu, S.V. Bertesteanu, D. Mirea [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 396.

175. The pectoralis myofascial flap in pharyngolaryngeal surgery after radiotherapy / C. Righini, T. Lequeux, O. Cuisnier [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. – 2005. – Vol. 262, № 5. – P. 357-361. – doi: 10.1007/s00405-004-0827-8..
176. The role of neck dissection in the setting of chemoradiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma with advanced neck disease / M. Hamoir, A. Ferlito, S. Schmitz [et al.] // *Oral. Oncology*. – 2012. – Vol. 48, № 3. – P. 203-210. – doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.015.
177. The Role of Pectoralis Major Muscle Flap in Salvage Total Laryngectomy / Z. Gil, A. Gupta, B. Kummer [et al.] // *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2009. – Vol. 135, № 10. – P. 1019-1023. – doi: 10.1001/archoto.2009.126.
178. The value of combining radiotherapy with surgery in the treatment of hypopharyngeal and laryngeal cancers / R. Arriagada, F. Eschwege, Y. Cachin, J.M. Richard // *Cancer*. – 1983. – Vol. 51, № 10. – P. 1819-1825. – doi: 10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1819::aid-cncr2820511011>3.0.co;2-g.
179. Three-dimensional conformal radiation for esophageal squamous cell carcinoma with involved-field irradiation may deliver considerable doses of incidental nodal irradiation / K. Ji, L. Zhao, C. Yang [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. 1-8. – doi: 10.1186/1748-717X-7-200.
180. Thirty-four Patients With Carcinoma of the Cervical Esophagus Treated With Chemoradiation Therapy / B.H. Burmeister, G. Dickie, B.M. Smithers [et al.] // *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2000. – Vol. 126, № 2. – P. 205–208. – doi: 10.1001/archotol.126.2.205.
181. Treatment results and prognostic factors of advanced T3–4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience / P.F. Nguyen-Tan, Q.T. Le, J.M. Quivey [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2001. – Vol. 50, № 5. – P. 1172-1180. – doi: 10.1016/s0360-3016(01)01538-3.

182. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus / K. Yamada, M. Murakami, Y. Okamoto [et al.] // *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). – 2006. – Vol. 45, № 8. – P. 1120-1125. – doi: 10.1080/02841860600609768.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А
(справочное)

Патент № 2480162

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2480162

**СПОСОБ ПЛАСТИКИ ПИЩЕВОДА ПРИ РАКЕ
ВЕРХНЕГРУДНОГО И ШЕЙНОГО ОТДЕЛОВ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012103872

Приоритет изобретения **03 февраля 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **27 апреля 2013 г.**

Срок действия патента истекает **03 февраля 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Приложение Б
(справочное)

Патент № 2610828

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2610828

СПОСОБ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТА ГЛОТКИ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (RU), Ракитина Дарья Александровна (RU), Нажмудинов Рустам Асильдинович (RU), Дунаевский Игорь Владимирович (RU), Котов Максим Андреевич (RU)*

Заявка № 2016104725

Приоритет изобретения 11 февраля 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 февраля 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 11 февраля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Приложение В
(справочное)

Приоритетная справка на патент на изобретение
регистрационный № 2022106160

Форма № 94 ИЗ, ПМ, ПО-2016

Федеральная служба по интеллектуальной собственности
Федеральное государственное бюджетное учреждение

**«Федеральный институт промышленной собственности»
(ФИПС)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 125993

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

УВЕДОМЛЕНИЕ О ПРИЕМЕ И РЕГИСТРАЦИИ ЗАЯВКИ

09.03.2022	012899	2022106160
<i>Дата поступления</i>	<i>Входящий №</i>	<i>Регистрационный №</i>

ПО У О Ф И П С	(86) ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ (дата регистрации документа заявки) (87) Номер и дата международной публикации международной заявки (96) Номер европейской заявки и дата ее подачи (97) Номер и дата публикации европейской заявки	(21) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ №	ВХОДЯЩИЙ №
	(85) ДАТА ПЕРЕВОДА международной заявки на национальную фазу		
АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ (почтовый адрес, факс и электронная почта) 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, отдел планирования и координации научных исследований Телефон: (812) 439-95-55, 439-95-54 Факс: (812) 596-89-47 Адрес электронной почты: ovc@riop.spb.ru, science@nioncology.ru АДРЕС ДЛЯ СЕКРЕТНОЙ ПЕРЕПИСКИ (указывается при подаче заявки на секретное изобретение)		ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Российской Федерации на изобретение	
В Федеральную службу по интеллектуальной собственности Бережковская наб., д. 30, корп. 1, г. Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация		(54) НАЗВАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА И ГОРТАНОГЛОТКИ	
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ (фамилия, имя, отчество физического лица или наименование юридического лица (полностью умышленному документу); место жительства или место нахождения, название города и почтовый индекс) Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 <input checked="" type="checkbox"/> изобретение создано за счет средств федерального бюджета Заявитель является: <input type="checkbox"/> государственным заказчиком <input type="checkbox"/> муниципальным заказчиком исполнителем работ по: <input type="checkbox"/> государственному контракту <input type="checkbox"/> муниципальному контракту заказчик работ (укажите наименование) Контракт от №		ИДЕНТИФИКАТОРЫ ЗАЯВИТЕЛЯ ОГРН 1027812406687 КПП 784301001 ИНН 7821006887 СНИЛС ДОКУМЕНТ (серия, номер) КОД СТРАНЫ RU	
(74) ПРЕДСТАВИТЕЛЬ(И) ЗАЯВИТЕЛЯ (указывается фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) лица, назначенного заявителем своим представителем для ведения дел по патентному праву или его вменен в Федеральной службе по интеллектуальной собственности или являющегося таковым в силу закона) Фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) Адрес Срок представительства (если в заявлении предусмотрена доверенность представителя заявителя, срок может не указываться)		<input type="checkbox"/> патентный поверенный <input type="checkbox"/> представитель по доверенности <input type="checkbox"/> представитель по закону Телефон: Факс: Адрес электронной почты: Регистрационный номер патентного поверенного	

ОТДЕЛ 17
11 MAR 2022
240-60-15

Общее количество документов в листах	65	Лицо, зарегистрировавшее документы
Из них: - количество листов комплекта изображений изделия (для промышленного образца)	0	Атаказова И.М.
Количество платежных документов	2	
Сведения о состоянии делопроизводства по заявкам размещаются в Открытых реестрах на сайте ФИПС по адресу: www.fips.ru/registers-web		