https://doi.org/10.17116/onkolog2018744

Результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена за 10 лет

Д.Д. СОБОЛЕВ, А.С. МАМОНТОВ, В.М. ХОМЯКОВ, Л.А. ВАШАКМАДЗЕ, А.Б. РЯБОВ, В.В. ЧЕРЕМИСОВ, И.В. КОЛОБАЕВ, А.В. ЧАЙКА, А.В. БОЙКО, Ф.Р. ВИНДИЗА, О.С. КУЗНЕЦОВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования — ретроспективная оценка эффективности хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода.

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка результатов лечения 222 больных раком грудного отдела пищевода I – III стадии, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена с 2007 по 2017 г. Больных разделили на две группы: 1-я группа — только хирургическое лечение (*n*=128), 2-я — комбинированное лечение (*n*=94). Комбинированное лечение включало предоперационную лучевую терапию с радиомодификацией (5-ФУ/цисплатин) либо химиолучевую терапию по протоколу NCCN (паклитаксел/карбоплатин) с последующей операцией.

Результаты. Общая частота осложнений составила 35%, послеоперационная летальность — 8%. У 60% больных в группе комбинированного лечения констатирован лечебный патоморфоз III—IV степени. Отдаленные результаты прослежены у 150 (68%) больных. Медиана продолжительности жизни в 1-й группе составила 44 мес против 38 мес во 2-й группе (разница недостоверна, *p*=0,34). 3- и 5-летняя выживаемость в 1-й группе составила 60 и 40% соответственно, во 2-й — 60 и 33% соответственно. Проведен анализ выживаемости во 2-й группе в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза. Медиана продолжительности жизни в подгруппе с патоморфозом III—IV степени составила 45 мес по сравнению с 21 мес в группе с патоморфозом I—II степени. При сравнении выживаемости больных местно-распространенным раком пищевода (T3 или N+) достоверное улучшение выживаемости отмечено в группе комбинированного лечения с лечебным патоморфозом III—IV степени по сравнению с группой только хирургического лечения. Медиана продолжительности жизни составила 45 и 32 мес соответственно, 3-, 5-летняя выживаемость — 78 и 28% против 47 и 23% соответственно; *p*=0,13, log-rank.

Заключение. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения больных раком грудного отдела пищевода, позволяющим добиться долговременной выживаемости. Операции на пищеводе сопровождаются высоким риском послеоперационных осложнений и летальностью. При местно-распространенных опухолях стандартом является комбинированное лечение, однако улучшение выживаемости отмечено только при лечебном патоморфозе III—IV степени.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение, комбинированное лечение рака.

Results of surgical and combined treatment in patients with thoracic esophageal carcinoma: Ten-year experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

D.D. SOBOLEV, A.S. MAMONTOV, V.M. KHOMYAKOV, L.A. VASHAKMADZE, A.B. RYABOV, V.V. CHEREMISOV, I.V. KOLOBAEV, A.V. CHAIKA, A.V. BOIKO, F.R. VINDIZA, O.S. KUZNETSOVA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective — to retrospectively evaluate the efficiency of surgical and combined treatment in patients with thoracic esophageal carcinoma.

Subject and methods. The results of treatment were retrospectively assessed in 222 patients with Stage I—III thoracic esophageal carcinoma, who were treated at the Thoracoabdominal Department, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, in 2007 to 2017. The patients were divided into 2 groups: 1) 128 patients who received surgical treatment only; 2) 94 patients who had combined treatment. The combined treatment included preoperative radiation therapy with radiomodification (5-FU/cisplatin) or chemoradiotherapy according to the NCCN protocol (paclitaxel/carboplatin), followed by surgery.

Results. The overall complication rate was 35%; the postoperative mortality rate was 8%. Grade III—IV therapeutic pathomorphism was established in 60% of the patients in the combined treatment group. Long-term results were traced in 150 (68%) patients. The median survival was 44 and 38 months in Groups 1 and 2, respectively (the difference was insignificant; p=0.34). In Group 1, the three- and five-year survival rates were 60 and 40%, respectively; in Group 2, these were 60 and 33%, respectively. The survival rates in Group 2 were analyzed according to the degree of therapeutic pathomorphism. The median survival was

© Коллектив авторов, 2018

Соболев Дмитрий Дмитриевич — канд. мед. наук, науч. сотр. торакоабдоминального хирургического отделения; https://orcid.org/0000-0001-5305-4705; e-mail: sobolev22@gmail.com

45 months in the Grade III—IV pathomorphism subgroup versus 21 months in the Grade I—II pathomorphism one. Comparing the survival rates showed that patients with locally advanced esophageal carcinoma (T_3 or N^+) showed better rates in the combined treatment group with Grade III—IV therapeutic pathomorphism versus the surgical treatment group. The median survival was 45 and 32 months, respectively; the 3- and 5-year survival rates were 78 and 28% versus 47 and 23%, respectively (log rank test, p=0.13).

Conclusion. Surgical intervention remains the mainstay treatment option for patients with thoracic esophageal carcinoma, which can achieve long-term survival. Esophageal surgery is accompanied by a high risk of postoperative complications and death. Combined treatment is the standard for care of locally advanced tumors; however, improved survival rates were noted only in Grade III—IV therapeutic pathomorphism.

Keywords: esophageal cancer, surgical treatment, combined treatment for cancer.

Рак пищевода является распространенным онкологическим заболеванием. По результатам Global Cancer Statistics от 2012 г., среди опухолей ЖКТ рак пищевода по заболеваемости занимает 1-е место и насчитывает до 16 000 заболевших ежегодно. Наибольшая заболеваемость отмечается в странах Азиатского региона, таких как Монголия, Китай [1]. В эндемичных зонах с высоким уровнем заболеваемости преобладает плоскоклеточный рак пищевода. Низкая заболеваемость наблюдается в странах западной Европы, США и Австралии. В этих регионах преобладает аденокарцинома пищевода [2].

Несмотря на прогресс современной онкологии, результаты лечения больных раком пищевода остаются малоудовлетворительными. Так, по данным американского онкологического регистра (SEER) [3], при локализованном процессе 5-летняя выживаемость составляет около 37%, при местно-распространенных опухолях – всего 18%, а при наличии отдаленных метастазов не превышает 3%. Общая 5-летняя выживаемость составляет, по разным оценкам, около 15—20%.

На протяжении XX века в морфологической структуре рака пищевода преобладал плоскоклеточный рак. Так, в 60-е годы в США плоскоклеточный рак пищевода составлял более 90% среди всех опухолей этого органа, а аденокарцинома считалась настолько редкой, что некоторые исследователи ставили под сомнение ее существование. Однако за последние десятилетия ситуация в корне изменилась, и в настоящее время более 60% всех злокачественных новообразований пищевода в США представлены аденокарциномой [4]. Определенную роль в подобном изменении структуры заболеваемости сыграло объединение классификации TNM для аденокарциномы пищевода и кардиоэзофагеального рака (2-й тип по Siewert). Учитывая различия в патогенезе и особенности клинического течения, плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода нередко рассматриваются как два разных заболевания, подходы к лечению при которых могут различаться [5].

В Российской Федерации заболеваемость раком пищевода неуклонно растет. В 2016 г. абсолютное число заболевших составило 7023 случая, с 2010 г. данный показатель увеличился в 2 раза. Среди больных с впервые установленным диагнозом почти 70% имеют III—IV стадию заболевания. Летальность на 1-м году после установки диагноза составляет 63,6% [6].

Самостоятельная лучевая терапия до 80-х годов XX века являлась основным методом лечения местно-распространенного рака пищевода. Данная тактика лечения основывалась на неудовлетворительных непосредственных отдаленных результатах хирургического лечения. Общая выживаемость при самостоятельной лучевой терапии не превышала 10%. В настоящее время самостоятельная лучевая терапия утратила свое значение, уступив место современным программам комбинированного и комплексного лечения [7, 8].

Хирургическое вмешательство является стандартом лечения больных с локализованными формами рака пищевода, однако при местно-распространенном процессе самостоятельное хирургическое лечение является малоэффективным. За прошедшие 20 лет подход к лечению местно-распространенного и локализованного рака пищевода в мире существенно изменился. В настоящий момент предпочтение отдается комбинированному лечению, включающему комбинацию предоперационной химиолучевой или лекарственной терапии с последующим хирургическим лечением [9, 10].

Ряд проведенных крупных исследований (CROSS, Голландия, FFCD, Франция) [11, 12] доказали преимущество так называемого трехмодального подхода, включающего предоперационную химиолучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством, в лечении местно-распространенного рака пищевода по сравнению с только хирургическим лечением.

Наряду с предоперационной химиолучевой терапией опубликован ряд исследований, демонстрирующий эффективность неоадъювантной и периоперационной химиотерапии [13]. Однако применение трехмодального подхода позволяет добиться более выраженного клинического и патоморфологического ответа на лечение [14]. Так, в работе M. Stahl и соавт. [15] сравнили результаты лечения пациентов, получавших предоперационную химиолучевую терапию с последующим хирургическим вмешательством, и пациентов, которым на предоперационном этапе проведена только системная химиотерапия без лучевого компонента. Частота полного патологоанатомического ответа в группе химиолучевого лечения оказалась значительно выше по сравнению с группой предоперационной химиотерапии (16 и 2%), на этом фоне отмечена тенденция к увеличению 3-летней выживаемости в группе химиолучевой терапии (47 и 28%: p=0,07) [16].

Целесообразность хирургического этапа после химиолучевой терапии в случае достижения полного клинического ответа остается спорным вопросом в лечении больных плоскоклеточным и аденогенным раком пищевода. Как минимум в двух рандомизированных исследованиях (Stahl, 2005, Bedenne, 2007) показано, что при наличии полного ответа на химиолучевую терапию при плоскоклеточном раке пищевода выполнение операции не приводит к улучшению общей выживаемости. Однако частота локорегионарных рецидивов у таких больных су-

щественно выше [17]. В отношении аденокарциномы пищевода такой подход неэффективен и самостоятельное химиолучевое лечение не является альтернативой комбинированному лечению [18].

Выбор адекватного метода лечения при раке пищевода является ключевым моментом, определяющим дальнейший прогноз и качество жизни больных. В целом низкая эффективность различных методов лечения при данном заболевании обусловливает наличие нескольких альтернативных подходов в одной и той же клинической ситуации. Обилие публикаций результатов рандомизированных и нерандомизированных исследований, различия между хирургическими школами привели к отсутствию единого подхода к лечению данной патологии. На практике это приводит к необоснованному отказу от радикального лечения в пользу паллиативной лучевой терапии либо попыткам радикального лечения у больных с заведомо неблагоприятным прогнозом [19].

В МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен значительный опыт различных вариантов комбинированного лечения больных раком пищевода. В настоящей работе представлены результаты хирургического и комбинированного лечения за 10-летний период.



Рис. 1. **Распределение больных в группах по методу лечения.**

Материал и методы

Настоящая работа основана на анализе результатов лечения 222 больных раком среднегрудного и нижнегрудного отделов пищевода I—III стадии, находившихся в торакоабдоминальном хирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2007 по 2017 г.

Все больные, вошедшие в ретроспективный анализ, были разделены на две группы: группу самостоятельного хирургического лечения и группу комбинированного лечения.

В группу хирургического лечения (n=128) включили пациентов с раком грудного и отдела пищевода с локализованным или местно-распространенным процессом, которым было выполнено радикальное или условно-радикальное хирургическое вмешательство без проведения дополнительной противоопухолевой терапии.

Группу комбинированного лечения (n=94) составили больные, которым проведено комбинированное лечение, включающее различные варианты предоперационного воздействия. В большинстве наблюдений это были два режима химиолучевой терапии: 1) лучевая терапия с радиомодификацией (СОД 40 Гр + 1 курс 5-фторурацил/цисплатин); 2) химиолучевая терапия, включающая системную химиотерапию препаратами паклитаксел и карбоплатин с одновременной или последовательной лучевой терапией до субрадикальных доз (СОД 45—50 Гр). Помимо этого, в группу комбинированного лечения были включены пациенты, которым в силу различных причин проведены другие варианты периоперационной лекарственной или лучевой терапии **(рис. 1)**.

В период с 2007 по 2013 г. использовали вариант комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией (с радиомодификацией препаратами 5-ФУ и цисплатин либо в самостоятельном варианте). В 2014 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена разработан единый протокол лечения больных раком грудного отдела пищевода с использованием современного режима химиолучевой терапии по NCCN (National Comprehensive Cancer Network), согласно которому проводят предоперационную химиолучевую терапию с применением препаратов паклитаксел/карбоплатин в сочетании с облучением до СОД 50 Гр и последующим хирургическим лечением. В настоящее время данный подход является стандартом лечения при резектабельном местно-распространенном процессе при отсутствии ургентных осложнений (кровотечение, угроза перфорации и т.п.) **(рис. 2)**.

Распределение больных по полу и возрасту в обеих группах было равномерным. Возраст варьировал от 50 до 79 лет. Средний возраст в группе хирургического лечения составил 58 лет, а в группе комбинированного лечения — 62 года. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола **(табл. 1 и 2)**.

Преобладающей гистологической формой был плоскоклеточный неороговевающий рак (75%). На аденокарциному пришлось менее $^1/_3$ всех наблюдений. Статистически значимых различий между группами по морфологической структуре опухоли не выявлено **(табл. 3)**.

Согласно классификации TNM 7-го пересмотра (2010), прогностическое значение имеет количество пораженных регионарных лимфатических узлов, а не их анатомическая локализация [20].

В группе комбинированного лечения отмечался больший процент лимфогенного метастазирования, чем в хирургической группе, что является логичным с учетом показаний к предоперационному облучению — N+ **(табл. 4)**.

Проведенный анализ распространенности опухолевого процесса показал преобладание локализованного опухолевого процесса в группе хирургического лечения и местно-распространенного процесса в группе комбинированного лечения, так как в данную группу вошли пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса.

У больных с местно-распространенным опухолевым процессом в группе хирургического лечения имела место гиподиагностика на этапе предоперационного обследования, либо опухолевый процесс носил осложненный характер течения, что явилось показанием к хирургическо-

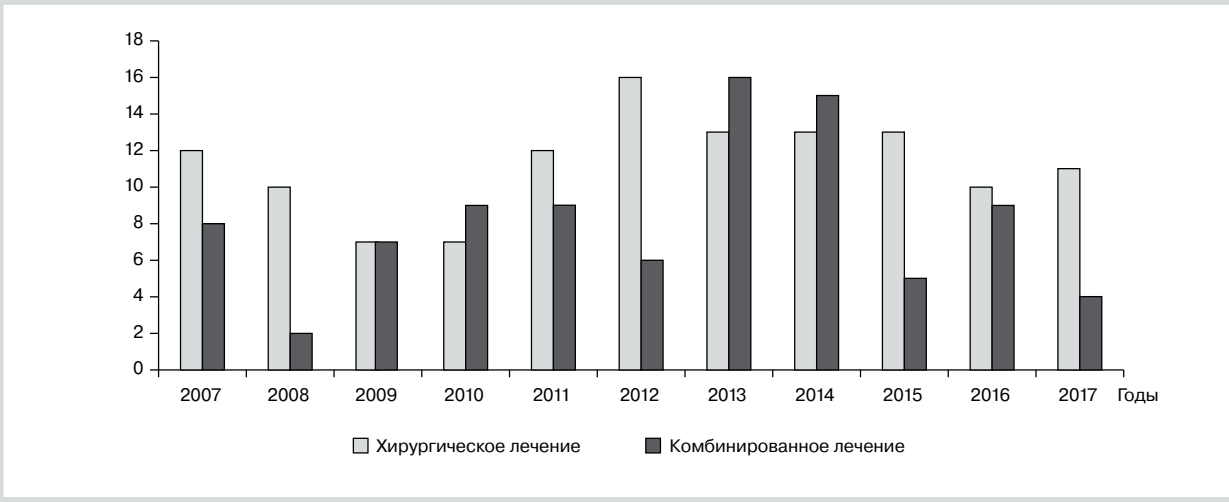

Рис. 2. **Распределение методов лечения по годам.**

Таблица 1. **Распределение больных по полу**

Пол	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Мужской	100	78	77	82	0,8160
Женский	28	22	17	18	0,5710
Всего	128	100	94	100	

Таблица 2. **Распределение больных по возрасту**

Возраст, годы	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
20—29	1	0,7	-	-	0,3923
30—39	1	0,7	4	4	0,0927
40—49	9	7	19	20	0,0106
50—59	50	39	41	43	0,6599
60—69	50	39	26	27	0,2122
70—79	17	13	4	4	0,0647
Всего	128	100	94	100	

Таблица 3. **Гистологическая структура опухолей желудка**

Морфологическое строение опухоли	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Аденокарцинома пищевода	38	30	16	15	0,0876
Плоскоклеточный рак (SCC)	90	70	78	85	0,4209
Всего	128	100	94	100	

Таблица 4. **Распространенность лимфогенного метастазирования в исследуемых группах по системе TNM (7-е издание)**

Распространенность массивного лимфогенного метастазирования	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
N0	60	46,9	33	35,1	0,2577
N1 (1—2 л/у)	54	42,2	49	52,1	0,3768
N2 (3—6 л/у)	8	6,2	9	9,6	0,3951
N3 (6 и более л/у)	6	4,7	3	3,2	0,5914
Всего	128	100	94	100	

Таблица 5. **Распределение больных по стадиям TNM (7-е издание) в исследуемых группах**

Стадия TNM	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
I	23	18	7	7,5	0,0461
II	49	38,3	34	36,2	0,8281
III	50	39	52	55,3	0,1467
IV	6	4,7	1	1	0,1380
Всего	128	100	94	100	

Таблица 6. **Вариант пластики пищевода в исследуемых группах**

Вариант пластики пищевода/доступ	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Желудочный стебель	119	93	86	91,5	0,9348
Сегмент:					
тонкой кишки	3	2,3	-	-	0,1397
толстой кишки	2	1,6	2	2,1	0,7588
Без пластики	4	3,1	6	6,4	0,2700
Всего	128	100	94	100	

Таблица 7. **Варианты хирургического доступа в исследуемых группах**

Операция	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Типа Ivor Lewis	102	79,7	76	81,9	0,9432
Типа McKeown	5	4,7	7	9,6	0,2760
Торека	4	2,3	6	3,2	0,2700
Малоинвазивные ОРПП	17	13,3	5	5,3	0,0739
Всего	128	100	94	100	

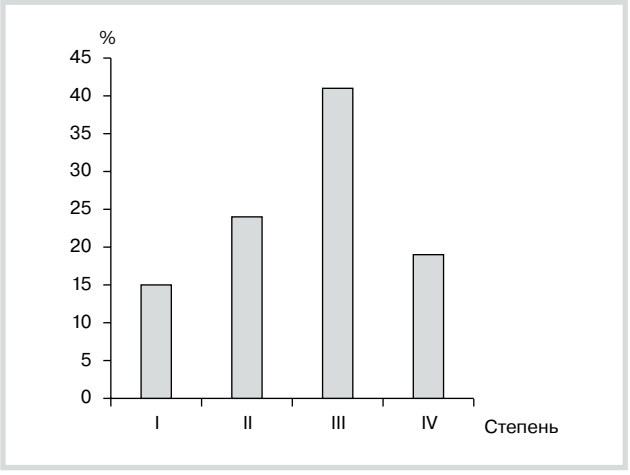

Рис. 3. **Лечебный патоморфоз (*n*=78).**

му лечению на первом этапе. Статистически значимые различия наблюдались только в преобладании начального рака пищевода в хирургической группе больных, поскольку этим больным не планировали комбинированное лечение, а наличие I стадии (урT1-2N0M0) в группе комбинированного лечения, вероятно, являлось следствием выраженного лечебного патоморфоза **(табл. 5)**.

У большинства пациентов, получавших комбинированное лечение с предоперационной лучевой и химиолучевой терапией, отмечался лечебный патоморфоз III—IV степени **(рис. 3)**.

Особенности хирургического этапа

При выполнении реконструктивного этапа предпочтение отдавалось пластике стеблем из большой кривизны желудка с размещением трансплантата в ложе удаленного пищевода и формированием внутриплеврального анастомоза двухрядным ручным швом по типу конец в бок. Большинству пациентов хирургическое вмешательство выполнялось из раздельной срединной лапаротомии и торакотомии справа (по типу операции Льюиса).

При выполнении малоинвазивной эзофагэктомии с торакоскопической мобилизацией пищевода (*n*=22) анастомоз формировали на шее. У 4 больных ввиду особенностей архитектоники желудка потребовалось выполнение пластики сегментом толстой кишки на средних или левых ободочных сосудах **(табл. 6, 7)**. Еще у 2 больных использован тонкокишечный трансплантат.

В настоящее время при отсутствии противопоказаний (спаечный процесс в плевральной полости, сомнительная резектабельность), торакальный этап выполняется предпочтительно из торакоскопического доступа в положении больного на животе (prone-position). Этот подход обеспечивает меньшую травматичность торакального этапа, более качественную визуализацию и более прецизионную хирургическую технику при мобилизации пищевода и лимфаденэктомии.

Выполнение торакоскопического доступа способствует значительному уменьшению болевого синдрома в послеоперационном периоде, что является одним из важных аспектов ускоренной реабилитации и профилактики бронхолегочных осложнений в послеоперационном периоде **(рис. 4)**.

***Таблица 8*. Характеристика послеоперационных осложнений по Clavien—Dindo**

Степень осложнений	Группа хирургического лечения	Группа комбинированного лечения	*p*
II	14	16	0,1215
IIIA	5	6	0,3331
IIIB	8	4	0,5329
IVA	0	2	0,4923
IVB	2	0	0,5154
V	14	6	0,2352

***Таблица 9*. Хирургические осложнения**

Осложнение	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность пищеводного анастомоза	7	5,4	3	3,2	0,4389
Перфорация полого органа	5	3,9	4	4,2	0,9005
Внутрибрюшное кровотечение	6	4,6	1	1	0,1380
Панкреатит/панкреонекроз	2	1,6	0	0	0,2271
Кишечная непроходимость	3	2,3	3	3,2	0,7081
Перитонит	2	1,6	3	3,2	0,4299

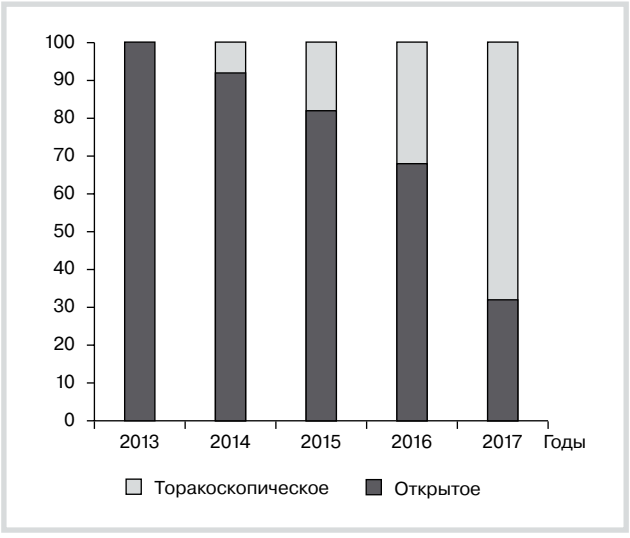

***Рис. 4*. Динамика открытых и торакоскопических вмешательств за 5 лет.**

Непосредственные результаты

Всего в исследуемых группах осложнения разной степени сложности диагностированы в 78 наблюдениях. Общая частота осложнений составила 35%, послеоперационная летальность — 8%.

Все возникшие осложнения были систематизированы по шкале осложнений Clavien—Dindo. Наиболее часто в послеоперационном периоде осложнения соответствовали II степени и были купированы на фоне консервативных лечебных мероприятий **(табл. 8)**.

Ведущие осложнения в группах были условно подразделены на хирургические и нехирургические. Среди хирургических осложнений наиболее грозными были несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза и перфорация полого органа, в частности вызванная частичным некрозом желудочного трансплантата **(табл. 9)**. Достоверных статистических различий между двумя группами не получено.

Среди нехирургических осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, наибольшую опасность представляла послеоперационная пневмония, вызванная резистентной госпитальной флорой. Это осложнение явилось одной из ведущих причин летальности в послеоперационном периоде, провоцируя в том числе присоединение поздних хирургических осложнений на фоне выраженной дыхательной недостаточности и гипоксемии. В целом структура нехирургических осложнений в двух группах существенно не отличалась **(табл. 10)**.

Как было отмечено, в последние годы предпочтение отдавали малоинвазивной эзофагэктомии. В анализ включены 22 малоинвазивные эзофагэктомии. Из них 19 хирургических вмешательств выполнены в гибридном варианте (торакоскопическая мобилизация в сочетании с лапаротомией и шейным доступом). В 1 наблюдении анастомоз формировали внутриплеврально с использованием торакоскопической техники, в 3 наблюдениях хирургическое вмешательство выполнено из тораколапароскопического доступа. Средняя длительность хирургического вмешательства составила 360,5 мин, средняя кровопотеря — 304 мл, средний послеоперационный койко-день — 15,4.

Таким образом, частота и структура послеоперационных осложнений и летальность в группах хирургического и комбинированного лечения существенно не различались. Применение комбинированного подхода в лечении рака пищевода, включающего предоперационную лучевую или химиолучевую терапию, не приводит к существенному изменению течения послеоперационного периода и ухудшению непосредственных результатов лечения. Более высокие показатели послеоперационной летальности в группе хирургического лечения обусловлены включением в эту группу пациентов высокого хирургического риска, в частности возрастных, с выраженной сопутствующей патологией. В то же время отбор в группу комбинированного лечения проводился более тщательно,

Таблица 10. **Нехирургические осложнения**

Осложнение	Группа хирургического лечения		Группа комбинированного лечения		*p*
	абс.	%	абс.	%	
Пневмония	26	20	25	26,6	0,3859
Тромбоз	2	1,6	1	1	0,7537
Инфаркт миокарда	1	0,8	0	0	0,3923
ТЭЛА	3	2,3	0	0	0,1397
Полиорганная недостаточность	11	8,6	6	6,4	0,5702
Прочие	12	9,4	7	7,4	0,6410

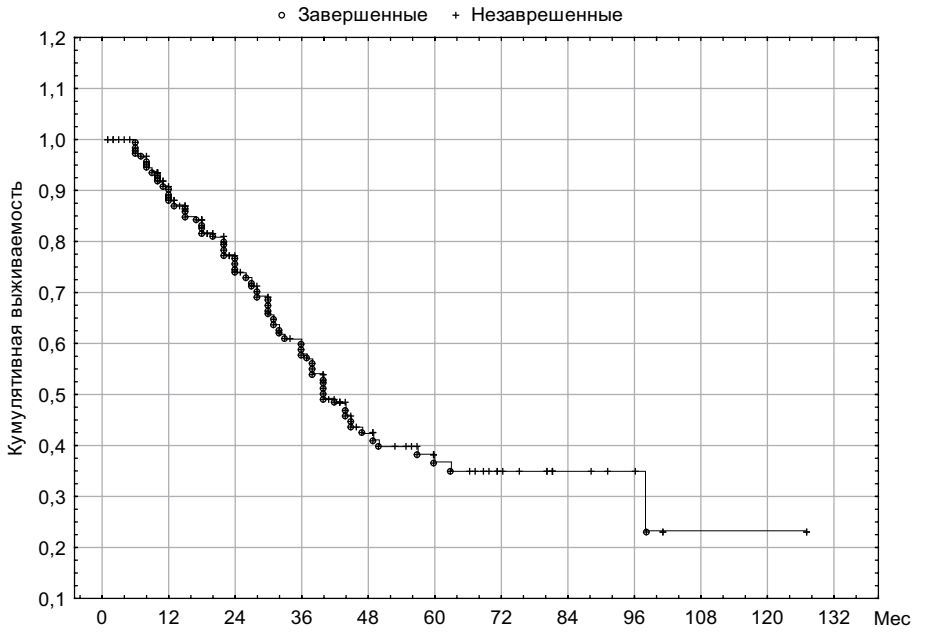

Рис. 5. **Общая выживаемость больных раком пищевода.**

с включением относительно молодых и сохранных пациентов.

Отдаленные результаты

С целью оценки эффективности проводимого лечения проведен анализ выживаемости пациентов в обеих группах. Расчет выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера. Продолжительность жизни оценивали от даты операции. Отдаленные результаты прослежены у 150 (67%) больных.

При анализе общей выживаемости медиана наблюдений составила 40 мес. Общая 1-годичная выживаемость была 90%, 3-летняя — 60%, 5-летняя — 38%, 10-летняя — 23% **(рис. 5)**.

Наиболее важными факторами, влияющими на прогноз заболевания и выработку тактики лечения у больных раком пищевода, являются глубина инвазии и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

При анализе выживаемости больных раком грудного отдела пищевода в зависимости от глубины инвазии получены достоверные различия между группой больных с распространением опухоли до мышечного слоя стенки пищевода (T1–T2, *n*=82) и группой больных с инвазией всех слоев стенки пищевода (T3, *n*=124) **(рис. 6)**. Медиана продолжительности жизни составила 45 и 31 мес соответственно (*p*=0,04, log-rank)

Общая выживаемость больных с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах (*n*=93) была достоверно выше, чем в группе больных с наличием регионарных метастазов (*n*=129) **(рис. 7)**. Медиана продолжительности жизни составила 47 и 32 мес соответственно (*p*=0,04, log-rank).

В группе хирургического лечения (*n*=82) медиана продолжительности жизни составила 44 мес по сравнению с 38 мес в группе комбинированного лечения (*n*=68). 3- и 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составила 60 и 40% соответственно, а в группе комбинированного лечения — 60 и 33% соответственно **(рис. 8)**. Таким образом, достоверных различий в выживаемости между группами не отмечено, однако следует учитывать,

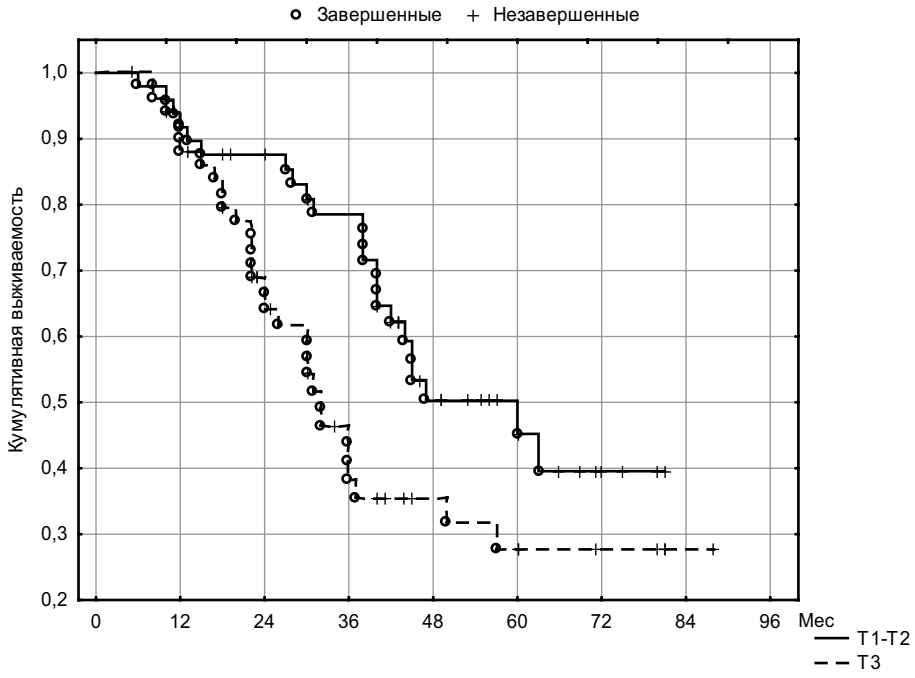

Рис. 6. **Выживаемость больных раком пищевода в зависимости от глубины инвазии первичной опухоли.**

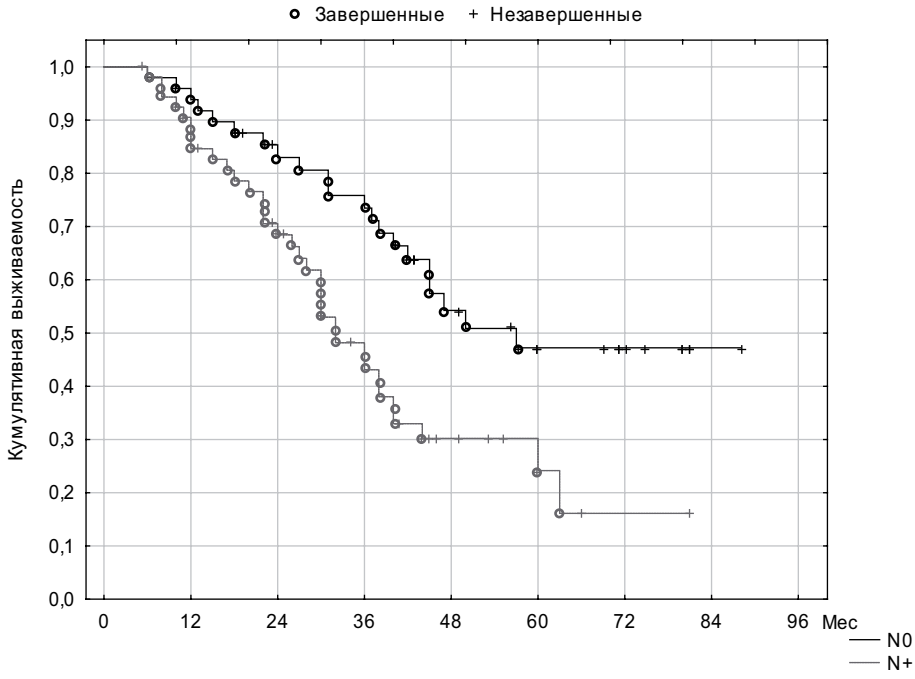

Рис. 7. **Выживаемость больных раком пищевода в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов.**

что группа комбинированного лечения включала больных с большей распространенностью опухолевого процесса (меньше I стадии и большая доля больных с N+).

Проведен анализ выживаемости пациентов в группе комбинированного лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза **(рис. 9)**. Анализ показал более высокие показатели выживаемости у пациентов с выраженным лечебным патоморфозом (III—IV степени) на комбинированное лечение. Медиана выживаемости 47 больных с патоморфозом III—IV степени составила 45 мес, 3- и

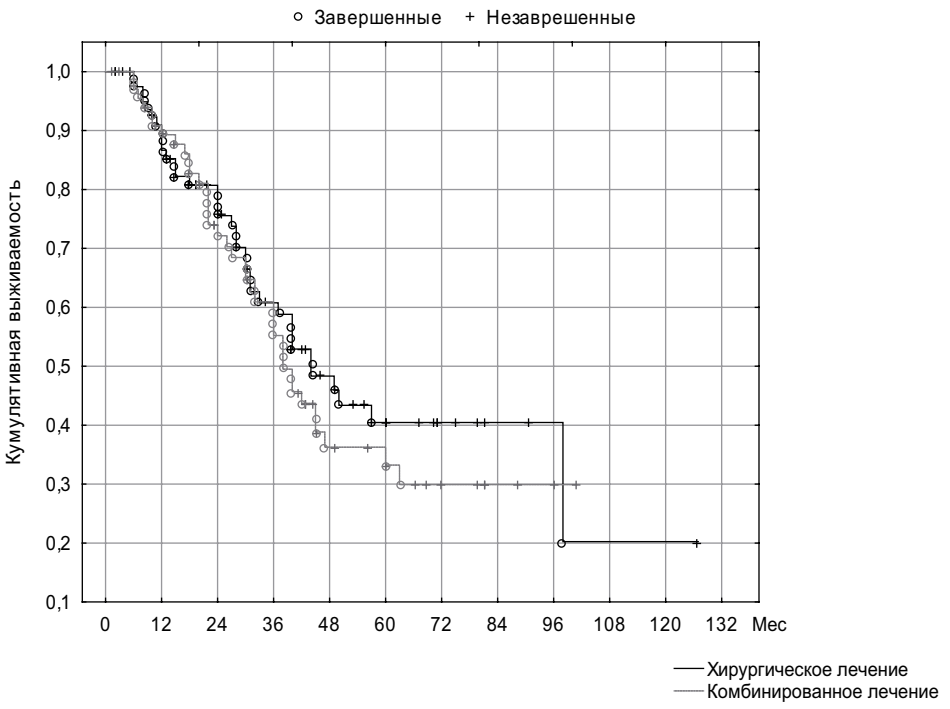

***Рис. 8*. Общая выживаемость больных в группах комбинированного и хирургического лечения.**

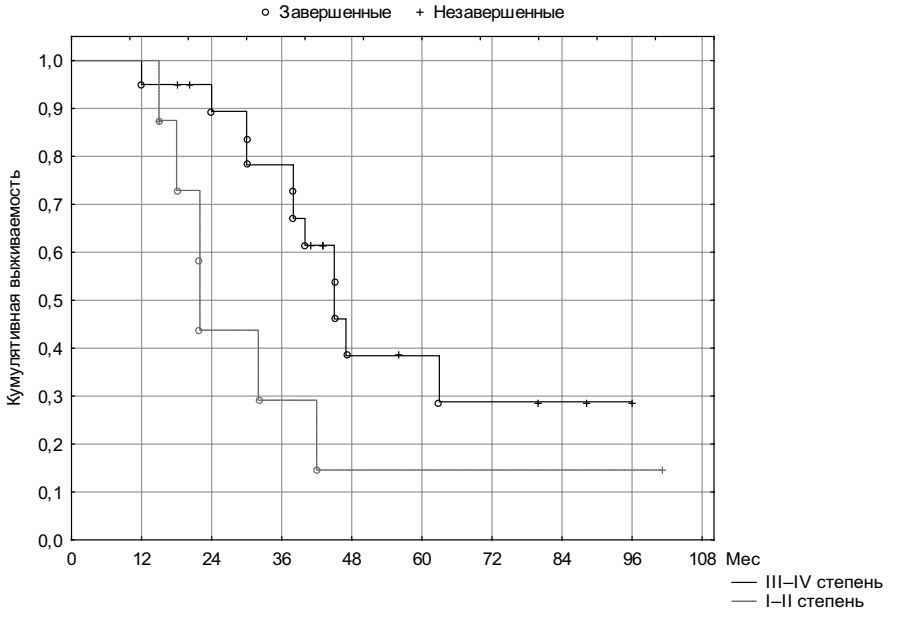

***Рис. 9.* Выживаемость больных раком пищевода в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза.**

5-летняя выживаемость — 78 и 28% соответственно. При этом медиана выживаемости 31 больного с патоморфозом I—II степени составила лишь 21 мес, а 2-летняя выживаемость — лишь 17% (p=0,04, log-rank).

Таким образом, можно предположить, что эффект комбинированного лечения реализуется лишь у тех больных, которые ответили на предоперационное воздействие. В связи с этим проведен сравнительный анализ выживаемости между подгруппой комбинированного лечения с выраженным лечебным патоморфозом и подгруппой хирургического лечения с местно-распространенным опухолевым процессом **(рис. 10)**.

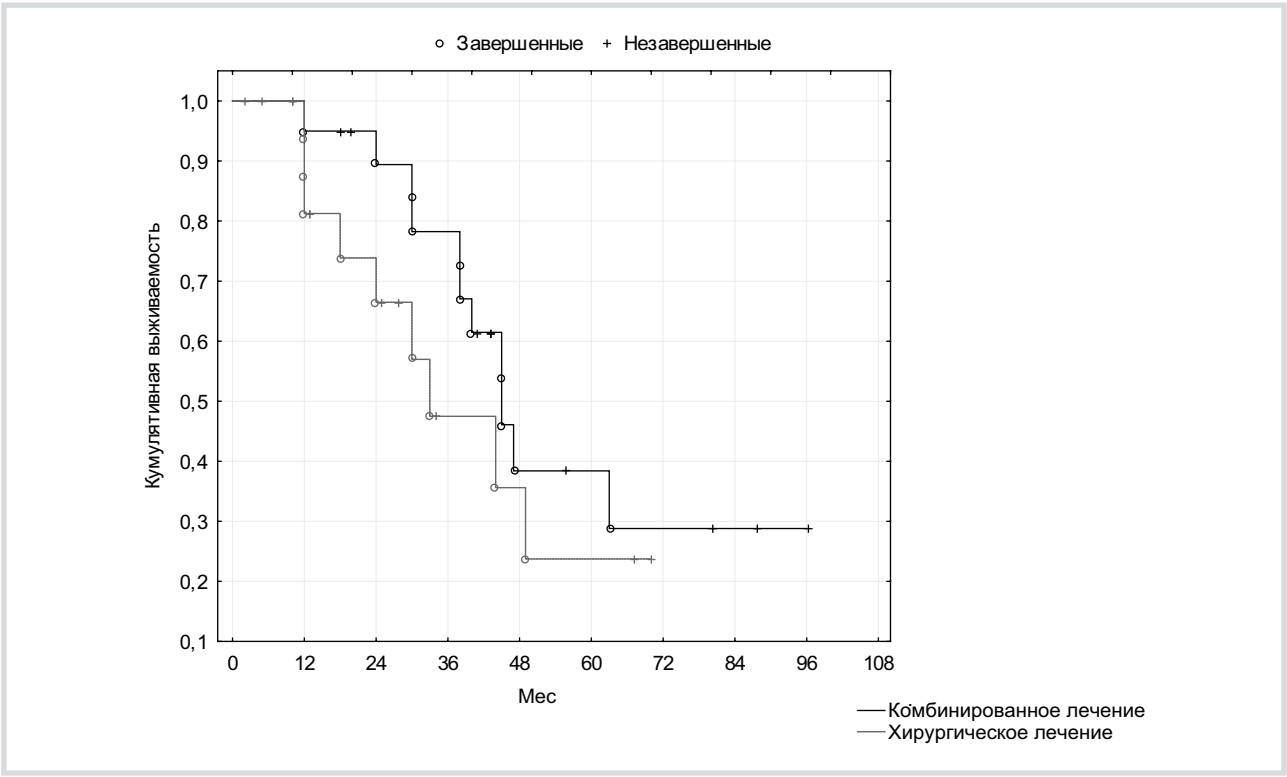

Рис. 10. **Выживаемость больных местно-распространенным раком пищевода в группе комбинированного (III—IV степень патоморфоза) и хирургического лечения.**

Зафиксирована отчетливая тенденция к улучшению общей выживаемости в группе комбинированного лечения по сравнению с только хирургическим лечением. Медиана выживаемости составила 45 и 32 мес соответственно. 3- и 5-летняя выживаемость в группе комбинированного лечения составила 78 и 28% соответственно, а в группе хирургического лечения — 47 и 23% соответственно. Различия не достигли уровня статистической достоверности (p=0,13, log-rank) по причине малого количества наблюдений в группах.

Полученные нами результаты в целом соответствуют данным мировой литературы в отношении эффективности комбинированного лечения с предоперационной химиолучевой терапией. Отсутствие достоверных различий выживаемости между группами хирургического и комбинированного лечения можно объяснить несколькими объективными факторами. Во-первых, малое число больных (n=13), которым был применен современный протокол химиолучевой терапии (химиотерапия паклитаксел/карбоплатин + ДЛТ СОД 50 Гр), а именно этот вариант комплексного лечения признан наиболее эффективным. Во-вторых, группа комбинированного лечения исходно имела большую распространенность опухолевого процесса, а по данным послеоперационной гистологии, могла происходить миграция стадий за счет выраженного лечебного патоморфоза.

Проведение комбинированного лечения не сопровождалось достоверным ухудшением непосредственных результатов, что несколько отличается от публикуемых данных литературы. Следует отметить, что в нашей практике больным с выраженной сопутствующей патологией и осложненным раком пищевода, как правило, не проводили предоперационное облучение, а сразу выполняли хирургическое лечение (при отсутствии абсолютных противопоказаний). В результате хирургическая группа имела достаточно высокий процент осложнений и летальных исходов, что нивелировало различия с группой комбинированного лечения.

В данный анализ не были включены больные, получившие химиолучевое лечение по радикальной программе из-за противопоказаний к операции или отказа от нее, а также больные, выбывшие на этапе предоперационного лечения из-за прогрессирования процесса или осложнений, что требует отдельного обсуждения. Таким образом, мы не можем оценить сопоставимость результатов консервативного, хирургического и комбинированного лечения. Тем не менее у больных плоскоклеточным раком пищевода высокого хирургического риска (пожилой возраст, выраженная сопутствующая патология) мы отдаем предпочтение самостоятельному химиолучевому лечению.

Заключение

Таким образом, хирургическое вмешательство остается основным методом радикального лечения больных раком грудного отдела пищевода, позволяющим рассчитывать на достижение долговременной выживаемости. При местно-распространенных опухолях (T3 и/или N+) общепризнанным стандартом является комбинированное лечение с применением предоперационной химиолучевой терапии, однако улучшение выживаемости отмечает-

ся только в группе больных с выраженным лечебным патоморфозом. Применение предоперационной химиолучевой терапии в лечении больных раком грудного отдела пищевода не приводит к ухудшению непосредственных результатов при условии тщательного их отбора на операцию. В структуре осложнений наибольший риск для больного представляет несостоятельность пищеводного анастомоза и внутрибольничная пневмония. Современной тенденцией хирургического лечения при раке пищевода является применение малоинвазивных технологий с целью снижения операционной травмы и ускорения реабилитации, что, однако, не исключает развития типовых послеоперационных осложнений.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Д.Д.С., А.С.М., В.М.Х., Л.А.В., А.Б.Р., В.В.Ч., К.И.В., Ч.А.В., Б.А.В.
Сбор и обработка материала — Д.Д. С., Ф.Р. В., О.С. К.
Статистическая обработка — Д.Д. С.
Написание текста — Д.Д. С., В.М. Х.
Редактирование — Д.Д.С., В.М.Х.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GLOBOCAN 2012: Oesophageal Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. https://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Saltzman JR, Gibson MK. Diagnosis and staging of esophageal cancer. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham: UpToDate. Accessed on 29 June 2016. https://doi.org/10.1016/b978-0-443-06861-4.50192-1
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. https://doi.org/10.3322/caac.21332
4. Gibson MK. Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. Updated February 10, 2017. Accessed April 08, 2017. https://doi.org/10.1093/med/9780195394023.001.0001
5. Baquet CR, Commiskey P, Mack K, Meltzer S, Mishra SI. Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc*. 2205;97(11):1471-1478. https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)31294-3
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017;9-11. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. *Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality) (Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2017; 9-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/onkolog20165633-36
7. Choi NC. The role of radiation therapy in the management of malignant neoplasms of the esophagus. In: Grillo HC, Austen WG, Wilkins EW Jr, eds. *Current therapy in cardiothoracic surgery*. Toronto: BC Decker Inc; 1989;197. https://doi.org/10.1007/s10388-003-0007-8
8. Sun XD, Yu JM, Fan XL, Ren RM, Li MH, Zhang GL. Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006;28(10):784-787. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.10.005
9. O'Reilly S, Forastiere AA. Is surgery necessary with multimodality treatment of oesophageal cancer. *Ann Oncol*. 1995;6(6):519-521. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059237
10. Coia LR. Esophageal cancer: is esophagectomy necessary? *Oncology (Williston Park)*. 1989;3(4):101-110. https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)97661-j
11. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2001;(2):CD002092. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002092.pub3
12. Zhu LL, Yuan L, Wang H, Ye L, Yao GY, Liu C, Sun NN, Li XJ, Zhai SC, Niu LJ, Zhang JB, Ji HL, Li XM. A metaanalysis of concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer. *PLoS One*. 2015;10:e0128616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128616
13. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, Hatlevoll I, Glenjen NI, Lind P, Tsai JA, Lundell L, Nilsson M. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27(4):660-667. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw010
14. Shridhar R, Freilich J, Hoffe SE, Almhanna K, Fulp WJ, Yue B, Karl RC, Meredith K. Single-institution retrospective comparison of preoperative versus definitive chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3744-3750. https://doi.org/10.1245/s10434-014-3795-2
15. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851-856. https://doi.org/10.1200/jco.2008.17.0506
16. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L,Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2416-2422. https://doi.org/10.1200/jco.2013.53.6532
17. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, Okawara G, Rosenthal SA, Kelsen DP. 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. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-1174. https://doi.org/10.1200/jco.20.5.1167
18. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. https://doi.org/10.1056/nejmoa1112088
19. McKenzie S, Mailey B, Artinyan A, Metchikian M, Shibata S, Kernstine K, Kim J. Improved outcomes in the management of esophageal cancer with the addition of surgical resection to chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):551-558. https://doi.org/10.1245/s10434-010-1314-7
20. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH, Ishwaran H, Patil DT, Bass AJ, Erasmus JJ, Gerdes H, Hofstetter WL. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017;185-202. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_16

Поступила 06.03.18