

*В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский, С.Н. Крахмалев, П.С. Крахмалев,
Ю.Н. Кондрацкий, С.Л. Зайцев, Р.И. Фридель*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

Национальный институт рака, Киев, Украина

Реферат. Проведен анализ отдаленных результатов лечения 1041 больного раком пищевода, лечившихся в отделении опухолей органов грудной полости Национального института рака Украины. Комбинированное лечение больных раком средне- и нижнегрудных отделов пищевода (предоперационная лучевая терапия и оперативное вмешательство через 2 недели) должно быть методом выбора. Получены обнадеживающие результаты применения комплексной терапии с использованием неоадьювантной селективной внутриартериальной полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией. Двум больным раком верхней части грудного отдела пищевода выполнена субтотальная эзофагоэктомиа с одномоментной пластикой пищевода желудком. Применение саморасширяющихся проволочных стентов у трёхсот больных нерезектабельным и осложненным раком пищевода было эффективно у 100 % больных и позволило значительно улучшить качество и продолжительность их жизни.

Ключевые слова: рак пищевода, неоадьювантная терапия, лучевая терапия, полихимиотерапия, внутриартериальная (селективная) химиотерапия, хирургическое лечение, субтотальная эзофагоэктомиа, стентирование

Рак пищевода (РП) является одним из наиболее неблагоприятно протекающих онкологических заболеваний. По частоте среди других локализаций опухолей РП занимает восьмое место в мире по частоте. Заболеваемость РП варьирует от 7 до 60 на 100 тыс. населения. РП можно признать эндемичным в некоторых странах [8]. В Украине РП встречается у 4-7 человек на 100 тыс. населения, т.е. около 2000 человек заболевают в течение года. Из них у 75 % РП впервые диагностируется в I-III стадиях, когда возможно радикальное хирургическое лечение. Однако, в связи с тем, что в большинстве случаев (до 50 %) ко времени первичного обращения опухоль уже носит местно-распространенный характер, и имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах (в 50 % случаев), не следует ограничиваться только хирургическим лечением. Практически каждому больному с выявленным раком внутригрудного отдела пищевода необходимо проведение комбинированной или комплексной терапии. Наш опыт показал, что наиболее эффективным является сочетание предоперационной лучевой терапии суммарной очаговой дозой 30-40 Гр и оперативного вмешательства, выполняемого через 2 недели после окончания облучения. При значительных размерах опухоли, когда нет уверенности в возможности ее успешного удаления даже после лучевой терапии, целесообразно дополнять ее полихимиотерапией, как системной, так и селективной (внутриартериальной).

К сожалению, неудовлетворительные отдаленные результаты лечения больных РП на сегодня обусловлены рядом причин: а) позднее обра-

щение больного к врачу; б) незнание многими врачами возможностей современных методов радикального лечения РП; в) наличие сопутствующих заболеваний и возраст старше 80 лет (около 40 % больных) [3].

В Украине у большинства больных РП (до 95%) патоморфологически верифицируется плоскоклеточная карцинома, хотя отмечается тенденция к увеличению случаев аденокарциномы. Главные предпосылки развития железистого РП - гастроэзофагеальный рефлюкс, пищевод Баррета, избыточная масса тела. По данным литературы, предполагаемая частота железистого рака в пищеводе выше Z-линии колеблется от 10% до 64% [5].

Хирургическое вмешательство признано золотым стандартом лечения РП, которое должно осуществляться в высокоспециализированных онкологических центрах, где накоплен достаточный опыт хирургического лечения злокачественных новообразований пищевода. Выбор типа операции определяется в зависимости от уровня поражения пищевода опухолью и опыта хирурга [9]. Универсальной остается операция Ивора-Льюиса, сочетающая мобилизацию желудка в качестве трансплантата, выполняемую из верхне-срединной лапаротомии, удаление пищевода с опухолью из правосторонней торакотомии с наложением пищеводно-желудочного анастомоза [6]. При локализации опухоли в нижне-грудной и абдоминальной частях пищевода целесообразно выполнять операцию Гарлока, которая предусматривает комбинированную левостороннюю тороколапаротомию с частичной или полной диафрагмотомией. Оптимальным органом для замещения пищевода является желудок. Толсто- или тонкокишечная пластики следует производить в случаях невозможности использования желудка в качестве трансплантата.

В последние годы все чаще встречаются сообщения о применении торако-лапароскопических методик резекции пищевода. Однако еще не проведены рандомизированные исследования, оценивающие их непосредственные и отдаленные результаты [7].

При выполнении эзофагоэктомии с наложением цервикального пищеводно-желудочного анастомоза хирурги сталкиваются с проблемой его недостаточности и рубцевания. Чрезбрюшинная резекция пищевода (лапаротомия с цервикальным анастомозом) не соответствует принципам онкологических операций [10]. Открытая резекция пищевода типа Ивора-Льюиса на сегодня является методом выбора при лечении больных раком грудного отдела пищевода.

Как уже отмечалось выше, несмотря на то, что хирургическое лечение больных РП является



Рис. 1. Мобилизация пищевода с опухолью

единственным радикальным методом лечения, оно должно проводиться в комбинации с лучевой или радиохимиотерапией. Необходимость комбинированной терапии объясняется значительным улучшением непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РП при ее применении. Так, по данным мировой литературы, после только оперативного лечения при I стадии заболевания 5 лет и более переживают более 50 % пациентов, а при поражении лимфоузлов средостения - не более 10-25 %. Согласно нашим данным, однолетняя выживаемость после самостоятельного хирургического лечения больных при II-III стадии (321 пациент) составила: однолетняя - 57,6 %, трёхлетняя - 28,0 %, пятилетняя - 24,6 %. В то же время, после комбинированной терапии, заключающейся в предоперационном облучении суммарной очаговой дозой 30-40 Гр и радикальном оперативном вмешательством, выполняемым через 2 недели после окончания облучения, выживаемость больных РП при II-III стадии (666 пациентов) составила: однолетняя - 59,1 %, трёхлетняя - 40,1 %, пятилетняя - 37,7 % [2].

В настоящее время, учитывая результаты комбинированного лечения, предоперационная лучевая терапия при РП должна применяться как обязательный метод. Используемая нами методика предоперационного облучения сформировалась в результате 40-летних исследований, призванных повысить ее эффективность. Варьировались методы и режимы фракционирования дозы (крупные и средние фракции, интенсивно-концентрированное облучение, сплит-курс), зоны облучения, осуществлялось сочетанное облуче-



Рис. 2. Наложение микроперфоромы



Рис. 3. Пересечение пищевода (оральный конец)

ние (брахитерапия), использовались модификаторы (СВЧ-гипертермия, магнитотермия, цитостатические препараты) [1].

Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что наиболее оптимальным является применение неoadьювантной радиохимиотерапии, когда на фоне лучевой терапии дополнительно проводится полихимиотерапия. Отмечена ее высокая эффективность (улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения), однако одним из неблагоприятных факторов оказалась высокая частота осложнений как самой радиохимиотерапии, так и послеоперационных после ее проведения [4, 11, 12, 14, 15]. Эти сообщения не соответствуют нашим наблюдениям, поскольку, несмотря на пожилой возраст большинства пациентов и наличие у них сопутствующей патологии, осложнения радиохимиотерапии встречались редко, а послеоперационная летальность составила до 1 %, что значительно ниже подобного показателя в других клиниках.

К сожалению, как уже указывалось выше, большая часть больных РП все же не может быть подвергнута радикальному хирургическому лечению, как в связи с общим статусом и конкурирующей сопутствующей патологией, так и в связи с запущенностью основного процесса и наличием осложнений. Устранение дисфагии у больных с нерезектабельным и осложненным РП является решающим фактором улучшения качества жизни данной категории пациентов.

Сегодня в мире общепринятым методом устранения дисфагии у больных распространенным РП является стентирование пищевода саморасширяющимися проволочными стентами. Использование пищеводных стентов имеет много преимуществ перед другими способами ликвидации



Рис. 4. Желудочный трансплантат в правой плевральной полости

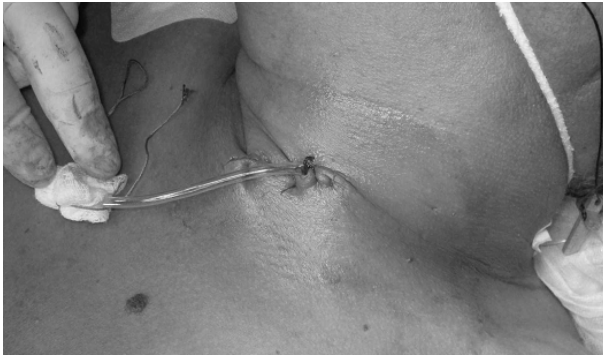


Рис. 5. Дренажное шейного отдела пищевода и верхнего средостения

дисфагии (гастроэюностомией, наложением обходных анастомозов). Неоспоримым преимуществом саморасширяющихся стентов является и то, что только с их появлением была решена проблема лечения пищеводных свищей и послеоперационной недостаточности пищеводных анастомозов [13].

М а т е р и а л и м е т о д ы

С 1967 по 2013 гг. в отделении опухолей органов грудной полости Национального института рака произведено радикальное лечение 1524 больным раком пищевода. Тактика и принципы лечения РП в разные годы были различными. Тем не менее, на сегодня мы считаем, что при РП наиболее эффективным и целесообразным является комбинированное и комплексное лечение. Что касается неоперабельных больных, то применение у них саморасширяющихся проволочных стентов позволило улучшить качество их жизни и ее продолжительность.

С целью повышения эффективности неоадьювантной терапии при раке средне- и нижнегрудного отдела пищевода в последнее время в дополнение к лучевой терапии нами применяется методика внутриаартериальной полихимиотерапии. Последняя позволяет достичь максимальной концентрации химиопрепарата непосредственно в опухоли. Исходя из особенностей кровоснабжения пищевода, оптимальными сосудами для введения химиопрепаратов являются: нижняя щитовидная артерия (ветвь щито-шейного ствола), диафрагмальные артерии и левая желудочная артерия.

Методика катетеризации нижней щитовидной артерии аксиллярным доступом. Под местным обезболиванием раствором новокаина проводится пункция аксиллярной артерии. Ангиографический катетер F-4 Cobra-3 проводится в проксимальный отдел правой подключичной артерии. Конец катетера возвращается вверх, вводится рентгенконтрастное вещество и устанавливается местонахождение щито-шейного ствола. Катетер вводится в ствол и после контрастирования устанавливается в нижнюю щитовидную артерию. Манипуляцию можно производить с правой и левой стороны.

Методика катетеризации нижней диафрагмальной артерии аксиллярным доступом. Проводится пункция аксиллярной артерии, катетер продвигается в подключичную артерию и дальше через дугу антероградно кровотоку в грудной

отдел аорты, а затем в брюшной отдел аорты. Вводится рентгенконтрастное вещество и устанавливается местонахождение устья левой нижней диафрагмальной артерии на уровне XI грудного позвонка. Катетер вводится к участку разветвления найденной артерии. Манипуляцию можно производить с правой и левой стороны.

Методика катетеризации левой желудочной артерии аксиллярным доступом проводится таким образом. Катетер продвигается в подключичную артерию и далее через дугу антероградно кровотоку в грудной отдел аорты, а затем в брюшной отдел аорты. Вводится рентгенконтрастное вещество и устанавливается местонахождение чревного ствола. Катетер вводится в ствол и проводится диагностическая ангиография. После обнаружения отхождения левой желудочной артерии в нее заводят катетер.

В катетеризированные артерии вводили препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), а фторпиримидины (5-фторурацил), являющиеся антимицелитами, вводили системно. Один цикл такой селективной полихимиотерапии проводился во время выполнения неоадьювантной лучевой терапии.

Для сравнения эффективности различных методов лечения были изучены отдаленные результаты лечения 1041 больного РП со II-III стадиями заболевания. Все эти больные были пациентами отделения опухолей органов грудной полости Национального института рака с 1977 по 2013 гг. Из них в 321 случае (контрольная группа) проводилось только хирургическое лечение (операции типа Льюиса и Гарлока со стандартной лимфодиссекцией D2). 666 больных перед хирургическим вмешательством получили курс лучевой терапии на пищевод РОД 2,4-3 Гр, СОД 30 Гр (основная группа 1). Больным этой группы оперативное вмешательство выполняли через 2-3 недели после окончания лучевой терапии. 54 пациентам (основная группа 2) лучевую терапию дополняли также циклами неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ). Из них 37 пациентам полихимиотерапию проводили селективно (внутриартериально), а 17 - системно (внутривенно).

В последнее десятилетие в Украине заметно возросло количество больных раком верхней части грудного отдела пищевода.

Традиционно в большинстве клиник этим больным отказывают в хирургическом лечении, мотивируя невозможностью радикального удаления опухоли с одномоментным восстановлением целостности пищеварительного тракта.

Учитывая значительную эффективность предоперационной радиохимиотерапии, мы сочли допустимым отступать при пересечении пищевода от верхней границы опухоли менее положенных 4 см.

Это позволило нам двум больным раком верхней части грудного отдела пищевода (с распространением на шейный отдел - у 1 пациента) выполнить субтотальную эзофагоэктомию с одномоментной пластикой пищевода желудком.

Чистота краев раны у этих больных (отсутствие опухолевых клеток в макро- и микропрепаратах краев резекции) была подтверждена ре-

зультатами послеоперационного патоморфологического исследования.

Методика операции у данных пациентов заключалась в правосторонней торокотомии по 4-му межреберью. После установления резектабельности опухоли производили мобилизацию пищевода с опухолью до верхней апертуры (рис. 1). Стандартную мобилизацию желудка выполняли посредством верхне-срединной лапаротомии. Накладывали микроеюностому (рис. 2). После реторакотомии пищевод пересекали у одного больного на 2 см, а у другого - на 4 см выше опухоли (рис. 3). Через все слои при помощи циркулярного двухрядного сшивающего аппарата накладывали пищеводно-желудочный анастомоз. Кюльтю желудка подшивали к верхней апертуре грудной клетки, стараясь отграничить анастомоз, расположенный на шее, от плевральной полости (рис. 4). Из левосторонней цервикотомии производили дренирование шейного отдела пищевода и верхнего средостения (рис. 5).

Данный вариант хирургического лечения имеет неоспоримые преимущества в сравнении с многоэтапной операцией Торека.

Как мы уже отмечали выше, для улучшения качества жизни больных РП, у которых радикальное лечение было невозможно, проводилось стентирование пищевода. Последнее было выполнено 300 больным. Использовались покрытые саморасширяющиеся стенты производства Украины, Кореи и США. Показаниями к стентированию служили: местно-распространенный рак, осложненный дисфагией и/или пищеводным свищом.

Установка стентов производилась под прямым рентгенологическим контролем (основной метод) или субоперационно.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ одно-, трёх- и пятилетней выживаемости леченных нами больных РП в контрольной и основных группах. Отдаленные результаты в основной группе 2 в связи с непродолжительным временем от начала применения комплексной терапии прослежены до трёх лет. Однолетняя выживаемость в контрольной и основных группах 1 и 2, соответственно, составила $57,6 \pm 2,8 \%$, $59,1 \pm 1,9 \%$ и $70,4 \pm 6,2 \%$; трёхлетняя - $28 \pm 2,6 \%$, $40,1 \pm 1,9 \%$ и $51,8 \pm 6,8 \%$, соответственно; пятилетняя - $24,6 \pm 2,4 \%$ в контрольной группе и $37,7 \pm 1,9 \%$ в основной группе 1.

У больных, оперированных по поводу рака верхне-грудного отдела пищевода по разработанной методике, в раннем послеоперационном периоде послеоперационных осложнений не наблюдали. В отделении интенсивной терапии нутритивную терапию проводили через наложенную еюностому. После перевода в профильное отделение больные начинали питаться через рот, и были выписаны на 8-10 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Установка саморасширяющихся проволочных стентов была эффективной у 100 % больных осложненным РП, особенно значительное улучшение качества жизни было отмечено у больных, имевших медиастинальные, трахеальные или

бронхо-пульмональные свищи. Это позволяло устранять попадание пищевого содержимого (пищи, слюны, слизи) в просвет свища, что давало возможность восстановить полноценное питание.

Однолетняя выживаемость больных составила 6,3 %, в контрольной группе (симптоматическое лечение) 1 год не прожил ни один пациент; медиана жизни была, соответственно, 8 и 3 мес.

Таким образом, отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных РП значительно лучше, чем при применении только хирургического лечения. Комбинированное лечение больных РП (предоперационная лучевая терапия и оперативное вмешательство через 2 недели) должно быть методом выбора. Обнадёживающие результаты комплексной терапии больных раком внутригрудного отдела пищевода являются основанием для продолжения исследований в этом направлении.

Выполнение субтотальной эзофагоэктомии по разработанной методике после двух курсов неoadьювантной радиохимиотерапии с внутриартериальным введением цитостатиков открывает новые возможности для оперативного лечения больных раком верхнегрудного отдела пищевода.

Установка саморасширяющихся проволочных стентов при осложненном нерезектабельном РП на сегодня не имеет альтернатив и позволяет значительно улучшить как качество, так и продолжительность жизни этой наиболее тяжелой категории пациентов.

V.L. Ganul, S.I. Kyrkylesky, S.N. Krachmalev,
P.S. Krachmalev, Y.N. Kondratsky, S.L. Zaicev,
R.I. Freedel

Modern Approaches to Treatment of Patients with Esophageal Cancer

There have been analyzed long-term results of treatment of 1041 patients with esophageal cancer treated at Thoracic Tumor Department of Ukrainian National Cancer Institute. Combined treatment of patients with cancer of middle and lower thoracic esophagus (preoperative radiation therapy and surgery in 2 weeks) should be the method of choice. There have been achieved encouraging results of treatment with use of selective intra-arterial neo-adjuvant chemotherapy combined with radiation therapy. Two patients with cancer of the upper thoracic esophagus have undergone subtotal esophagectomy with simultaneous plasty of esophagus and stomach. Use of self-expanding wire stents in three hundred patients with non-resectable and complicated cancer of esophagus have proved to be effective in 100 per cents of cases and, thus, has significantly improved quality and length of their life (Arch. Clin. Exp. Med. — 2013. — Vol. 22, № 1. — P. 6-10).

Keywords: esophageal cancer, neo-adjuvant therapy, radiation therapy, chemotherapy, intra-arterial (selective) chemotherapy, surgery, subtotal esophagectomy, stenting

В.Л. Ганул, С.І. Кіркільєвський, С.М. Крахмальов,
П.С. Крахмальов, Ю.М. Кондрацький, С.Л. Зайцев,
Р.І. Фридель

Сучасні підходи до лікування раку стравоходу

Проведено аналіз віддалених результатів лікування 1041 хворого на рак стравоходу, що лікувалися у відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку України. Комбіноване лікування хворих на рак середньо- та нижньогрудних відділів стравоходу (передопераційна променева терапія і оперативне втручання через 2 тижні) має бути методом вибору. Отримано обнадійливі результати застосування комплексної терапії з використанням неoad'ювантної селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у поєднанні з променевою терапією. Двом хворим на рак верхньої частини грудного відділу стравоходу виконана субтотальна езофагоектомія з одномоментною пластиком стравоходу шлунком. Застосування саморозширюючих дротяних стентів у трьохсот хворих нерезектабельним і ускладненим раком стравоходу було ефективне у 100% хворих і дозволило значно поліпшити якість і тривалість їх життя (Арх. клін. експ. мед.— 2013.— Т.22, №1.— С. 6-10).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ганул В.Л. Необходимость и выбор неoadъювантной терапии у больных раком пищевода / В.Л.Ганул, С.И. Киркилевский, П.С. Крахмалев, С.Н. Крахмалев, Ю.Н. Кондрацкий, С.Л. Зайцев, Р.И. Фридель // Клин. Онкология. — 2012. — Т. 2, №6. — С.16-19.
2. Ганул В.Л. Рак пищевода. Руководство для хирургов и онкологов / В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский // — 2003. — К.: Книга плюс. — 199 с.
3. Федоренко З.П. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак, Є.Л. Горох, А.Ю. Рижов, О.В. Сумкіна, Л.Б. Куценко // Бюл. Нац. канцер-реєстру України. — 2011. — №12. — С.35-36.
4. Adelstein D.J. Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation, and surgery for patients with esophageal carcinoma / D.J. Adelstein, T.W. Rice, M. Becker M.A. Larto, T.J. Kirby, A. Koka, M. Tefft, G. Zuccaro // Cancer. — 1997. — Vol. 80, №6. — P. 1011-1120.
5. Altorki N.K. Epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma / N.K. Altorki, S. Oliveria, D.S. Schrupp // Semin. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 13, №4. — P. 270-280.
6. Bains M.S. Ivor Lewis esophagectomy / M.S. Bains // Chest. Surg. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 5, №3. — P. 515-526.
7. De Hoyos A. Minimally invasive esophagectomy / de A. Hoyos, VR Little, J.D. Luketich // Surg. Clin. North. Am. — 2005. — Vol.85, №3. — P. 631-647.
8. Kamangar F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world / F. Kamangar, G.M. Dores, W.F. Anderson // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24, №14. — P. 2137-2150.
9. Lucas F.L. Race and surgical mortality in the United States / Lucas F.L., Stukel T.A., Morris A.M., Siewers A.E., Birkmeyer J.D. // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 243, №2. — P. 281-286.
10. Orringer M.B. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease / M.B. Orringer, B. Marshall, M.D. Iannettoni // World. J. Surg. — 2001. — Vol. 25, № 2. — P. 196-203.
11. Putnam J.B. Jr. Complications of multimodality therapy / J.B. Jr. Putnam // Chest. Surg. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 8, №3. — P. 663-680.
12. Raoul J.L. Neoadjuvant chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy with concurrent low-dose chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma / J.L. Raoul, E. Le Prise, B. Meunier, D. Heresbach, J.P. Campion, B. Launois // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 16. — P. 925.
13. Scheider D.M. Photodynamic therapy for the treatment of tumor ingrowth in expandable esophageal stents / D.M. Scheider, M. Siemens, M. Cirocco, G.B. Haber, G. Kandel, P. Kortan, N.E. Marcon // Endoscopy. — 1997. — Vol. 29, №4. — P. 271-274.
14. Wilson K.S. Esophageal cancer: preliminary report of primary chemotherapy + radiotherapy and surgery for incomplete responders / K.S. Wilson, J.T. Lim // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 15. — P. 523.
15. Wright C.D. Induction therapy for esophageal cancer with paclitaxel and hyperfractionated radiotherapy: a phase I and II study / C.D. Wright, J.C. Wain, T.J. Lynch // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 114, №5. — P. 811-815.

Надійшла до редакції: 8.07.2013 р.