

НАО «Медицинский университет Караганды»

УДК 616-006-009.7-085

На правах рукописи

ОРАЗБАЕВ БЕКЖАН АЛИПБАЕВИЧ

**Выбор метода лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости
от факторов прогноза**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

д.м.н., профессор

Букенов А. М.

д.м.н., профессор

Мусулманбеков К. Ж.

Зарубежный научный консультант:

PhD, MD, MBA Tomasz Dzierżanowski

Республика Казахстан
Караганда, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1 ИДЕОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА	9
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1 Характеристика материала исследования	21
2.2 Методика лучевой терапии	24
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА	27
3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения рака грудного отдела пищевода	27
3.2 Непосредственные результаты лучевой терапии рак грудного отдела пищевода	43
3.3 Отдаленные результаты лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости от способа лечения	50
3.4 Анализ выживаемости без прогрессирования рака грудного отдела пищевода	59
3.5 Анализ безрецидивной выживаемости рака грудного отдела пищевода	62
4 МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	69
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	77
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Кодификатор	86
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Корреляция по Спирмену	88
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Акт внедрения НИР «Пластика пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода»	89
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Акт внедрения НИР «Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени»	90
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Патент на изобретение	91
ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Удостоверения автора	92
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж – Свидетельство на объект авторского права	93
ПРИЛОЖЕНИЕ З – Решение Комитета по биоэтике	94

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.

ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе (Структура и правила оформления).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, Алматы, 2004, утверждена приказом Председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004 г. №377-3ж.

ГОСО РК 5.04.034-2011: Государственный общеобязательный стандарт образования Республики Казахстан. Послевузовское образование. Докторантура. Основные положения (изменения от 23 августа 2012 г. № 1080).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
др.- другие
КГП – коммунальное государственное предприятие
Классификация TNM - (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) -
международная классификация стадий злокачественных новообразований.
ЛТ – лучевая терапия
мг. - миллиграмм
НеоПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия
АПХТ – адъювантная полихимиотерапия
син. - синоним
ПХТ – полихимиотерапия
РК – Республика Казахстан
ЦНС – центральная нервная система
МТС – метастаз
ООД – областной онкологический диспансер
КТ – компьютерная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ВЭГДС – видеоэзофагогастродуоденоскопия
ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
ГР – Грей
РОД – разовая очаговая доза
СОД – сумарно-очаговая доза
НИР – научно-исследовательская работа
РК – Республика Казахстан
МОН – министерство образования и науки
НАО «МУК» – Некоммерческое акционерное общество «Медицинский
университет Караганды»
МАИР – Международное агентство исследования рака
СНГ - Содружество Независимых Государств
МНИОИ – Московский научно-исследовательский онкологический
институт
РОНЦ – Российский онкологический научный центр
ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография
НША – недостаточность швов анастомоза
НПС – недостаточность пищеводного соустья
Фр. – Французская шкала диаметра катетеров
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак пищевода относится к агрессивным заболеваниям, характеризующимся тяжелой психологической травмой, когда на фоне казалось бы полного здоровья возникает стойкая прогрессирующая дисфагия. Основным радикальным методом лечения рака грудного отдела пищевода остается хирургический. Более 70 % больных умирает в течение года после установления диагноза, а пятилетняя выживаемость пациентов раком пищевода не превышает 10% [1]. При хирургическом лечении медиана выживаемости не превышала 18 месяцев [2], также хирургическое лечение сопровождается высокой частотой послеоперационных осложнений и летальности [3], составляющей соответственно 60% и 10%. Поэтому многие исследователи [4-7] в последние годы предпочтение отдают радиотерапии, химиолучевой терапии или комплексном варианту лечения рака пищевода (химиолучевая терапия + операция). По сообщениям Корамян С.К. и соавт. [4, с. 187], анализ причин неудовлетворительных результатов лечения больных раком пищевода показал, что 79% имели III стадию, 25,6% - IV из них только в 24% удалось выполнить радикальную операцию, а в 76% случаев проведена лучевая терапия. Полный радиологический регресс по мнению авторов наблюдался только в 15% случаев.

В виду низкой эффективности самостоятельной лучевой терапии проводили неоадьювантную химиотерапию в сочетании с конформной лучевой терапией. Авторы отмечают объективный эффект был достигнут у 86,7% больных, из них в 26,7 % случаев полный регресс опухоли, 60% - частичная резорбция опухоли, у 13,3% больных была стабилизация процесса [8].

Мета-анализ, проведенный группой авторов [9] показал, что наиболее эффективным методом лечения рака пищевода является комплексный вариант, при котором увеличивается продолжительность жизни по сравнению с только хирургическим или химиолучевым воздействием.

Основным способом предоперационного лечения является дистанционная лучевая терапия. Авторы [10-12] рекомендуют применять сочетанную лучевую терапию, т.е. дистанционное облучение с внутрисветовой брахиотерапией, при котором значительно улучшаются результаты. Однако, исследователи отмечают, что вместе с этим увеличивается и процент осложнений.

Анализируя литературные данные по комбинированному и комплексному варианту лечения рака пищевода можно отметить, что каждый из этих методов обладает рядом преимуществ. В то же время, все эти методы терапии рака пищевода являются высокзатратными (в среднем предоперационная химиолучевая терапия занимает по времени 60-70 дней), аппаратура для внутрисветовой брахиотерапии дорогостоящая и практически у нас в РК не доступна.

Поэтому из всех рассмотренных способов лечения, по-нашему мнению наиболее оптимальным и доступным, является хирургическое лечение.

Результаты хирургического лечения рака грудного отдела пищевода зависят от многих факторов [13-18]. Одни исследователи [14, с. 191] считают, что применение трансхиатального видеоассистирования с медиастинальной лимфодиссекцией, другие [15, с. 192] - правильный выбор оперативного доступа с учетом локализации опухолевого процесса.

До настоящего времени малоизученным и актуальным остается изучение факторов влияющих на результаты хирургического лечения рака грудного отдела пищевода. На непосредственные и отдаленные результаты существенное влияние имеют [17, с. 302-309; 18, с. 1072] факторы прогноза.

Таким образом, многофакторный анализ результатов выживаемости больных после хирургического лечения рака грудного отдела пищевода является одной из актуальных проблем клинической онкологии. Результаты исследования будут весьма полезны и с успехом внедрены в практическую онкологию при хирургическом лечении рака пищевода.

Целью настоящего исследования является оценить роль факторов прогноза на выбор метода лечения грудного отдела пищевода

Задачи исследования

1 Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения рака грудного отдела пищевода.

2 Разработать и внедрить в практическую онкологию усовершенствованный способ пластики пищевода.

3 Провести анализ результатов лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости от факторов прогноза.

4 С учетом факторов прогноза разработать показания к выбору метода лечению рака грудного отдела пищевода.

Научная новизна

Впервые по данным материала Карагандинского онкодиспансера анализированы результаты хирургического, лучевого и комбинированных способов с изучением влияния факторов прогноза на непосредственные и отдаленные результаты лечения рака грудного отдела пищевода.

Впервые доказано, что усовершенствованная методика пластики пищевода «цельным» желудком позволила снизить послеоперационную летальность в 2 раза по сравнению с летальностью при традиционной методике – выкраивание желудочной трубки из большой кривизны (получен Патент № 33278 от 12.11.2018г. «Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода», авторы: А.М. Букенов, К.Ж. Мусулманбеков, Е.С. Шауенов, Б.А. Оразбаев).

Впервые доказано, что при инфильтративном раке грудного отдела пищевода, независимо от локализации и протяженности опухоли показано комбинированное лечение, т.е. неoadьювантная лучевая терапия в дозе 40 Гр + субтотальная резекция пищевода с лимфодиссекцией, так как миграция опухолевых отсеков в подслизистом слое происходит до 8,0 см.

Основные положения выносимые на защиту:

- использование для пластики пищевода цельного желудка способствует к снижению послеоперационного осложнения и летальности;
- при выборе метода лечения рака грудного отдела пищевода необходимо учитывать индивидуальные факторы прогноза (наличие регионарных метастазов, протяженность опухоли по пищеводу и инвазию в стенку пищевода);
- наличие благоприятных факторов (протяженность экзофитной опухоли до 3х см, инвазии в пределах мышечного слоя и отсутствие регионарных метастазов) является показанием для проведения только хирургического вмешательства;
- при язвенно-инфильтративном раке независимо от локализации и протяженности опухоли целесообразно проводить комбинированное лечение, т.е. неoadьювантная лучевая терапия + субтотальная резекция пищевода, т.е. операция Льюиса, так как миграция опухолевых отсеков происходит на расстоянии до 8,0 см.

Практическая значимость работы

Основным критерием при выборе метода лечения рака грудного отдела пищевода является наличие факторов прогноза: протяженность процесса по пищеводу, инвазия опухоли и наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Усовершенствованный способ пластики «цельным» желудком снизил послеоперационную летальность от недостаточности швов пищеводного соустья при высокой его резекции. Адекватный выбор метода лечения рака грудного отдела пищевода с учетом факторов прогноза значительно улучшают отдаленные результаты лечения, и снижает процент рецидивов опухоли.

Внедрение в практику

Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода внедрен в лечебно-профилактическое учреждение КГП «ООД» г. Караганды. Акт внедрения результатов НИР от 11.02.2019г. (Приложение В).

Разработаны показания к чисто хирургическому и комбинированному лечению рака грудного отдела пищевода.

Личный вклад автора

Диссертантом совместно с научными руководителями А.М. Букеновым, профессором К.Ж. Мусулманбековым, заведующим торакального отделения онкодиспансера г. Караганды Шауеновым Е.С. разработана усовершенствованная методика пластики пищевода. Самостоятельно проведено ретроспективное исследование, так же сбор и обработка материала, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написаны все главы диссертационной работы.

Апробация работы

Основные положения исследования опубликованы и доложены: на VI съезде онкологов и радиологов Казахстана с международным участием (Алматы,); Международной конференции молодых ученых и студентов «Мир

науки и молодежь: тенденции и новые горизонты» (Караганда, Казахстан, 2017 г.); на VII и VIII конференциях по паллиативной медицине в Польше, (Варшава, Республика Польша, 2018, 2019); на заседании кафедры онкологии НАО МУК (2019); на заседании НЭС НАО МУК (2019), в журнале «Медицина и экология» (Караганда, 2018,2019); в журнале «Georgian Medical News» (Тбилиси, изд-во Редакционной коллегии и Международной академии наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США, 2018); в журнале «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences» (Republic of Macedonia); на IV Петербургском форуме «Белые ночи - 2018» (Санкт-Петербург, изд-во «Конференс Медиа Групп», 2018); в журнале «Вестник КазНМУ» (Алматы, 2019).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них: 3 в научных изданиях рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК; 2 публикации в международном научном издании, входящем в информационную базу Scopus – «Georgian Medical News», «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences»; 5 публикации в материалах международных конференции; 2 публикации в материалах зарубежных конференции.

Получен патент Республики Казахстан на изобретение «Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода» № 33278. Авторы: Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С., Оразбаев Б.А. (Приложение Д).

Получено «Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права» - Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода III – IV степени / Ким И.С., Оразбаев Б.А., Муратбеков М.Н., Букенов А.М.; выдано 01.06.2018 г., № 1797. (Приложение Е).

Связь задач исследования с проблемным планом научно-исследовательских работ

Исследования выполнены в рамках очной PhD докторантуры по специальности 6D110100 «Медицина» при НАО «Медицинского университета Караганды» Министерства здравоохранения Республики Казахстан на базе КГП «Областной онкологический диспансер».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 94 страницах компьютерного набора текстового редактора Microsoft Word, состоит из введения, 4 разделов основной части, заключения и списка использованных источников. Диссертация имеет 8 приложений. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 37 рисунками. Список литературы включает 120 источников на русском и английском языках.

1 ИДЕОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

Рак пищевода занимает шестое место в структуре смертности среди злокачественных опухолей в мире и относится к одной из наиболее агрессивных локализации рака [19]. По сообщениям МАИР (International Agency for Research on Cancer) за 2008 год заболеваемость была 49,2 на 100 тыс. населения, смертность – 34,3 на 100 тыс. и занимает 9 место в мире среди всех онкологических заболеваний. Высокая заболеваемость рака пищевода отмечена в северных районах Китая, Ирана, Монголии, а среди стран СНГ – Казахстане и Киргизии [20]. Так же сохраняется высокая частота рака в некоторых странах Европы – Франции (провинция Бретань), Швейцарии, Финляндии.

По результатам мета-анализа американских исследователей [21], полученных из 42 реестров по данным 12 стран мира прогнозируют увеличение заболеваемости раком пищевода, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Среди гистологических форм по мнению авторов [21, p. 1247-1255] будет преобладать аденокарцинома, чем плоскоклеточный рак. Анализ базы данных GLOBOCAN 2012 [22] показал, что ближайшее десятилетие ожидается глобальное увеличение заболеваемости и смертности рака пищевода в Азии, в частности в Китае. В то же время авторы отмечают, что возрастет заболеваемость плоскоклеточного рака пищевода в Африке, чем в Европе. По данным [23] Национального центра реестра раковых заболеваний Китая в 2011г. заболеваемость рака пищевода и смертность составила 21,6 и 15,25 на 100.000 населения, особенно среди мужчин из сельской местности. Одним из фактором риска глобального увеличения заболеваемости рака пищевода американские исследователи [24] считают – генетические заболевания (такие как тилоз) и инфекционные агенты. Среди инфекционных агентов, авторы выделяют вирус папилломы человека и *Helicobacter Pylori*, которые способствуют дисплазии эпителия, увеличивают кислотный рефлюкс и значительно повышают частоту гастроэзофагеального рефлюкса.

По сообщениям [25-27] рак пищевода в России занимает 14 место с удельным весом 2,5 в структуре онкологической патологии составляет 6,7 на 1000 тыс. населения. По данным Расулова С.Р. [28] рак пищевода в Таджикистане занимает стабильно 4-ое место и составляет 4,8 %.

Заболеваемость рака пищевода в Казахстане сохраняется на высоком уровне, составляя 7,7 на 100 тыс. населения, что 1,2 раза больше чем в Российской Федерации. Несмотря на то, что в РФ проживает населения в 10 раз больше чем в Казахстане. Смертность от этой патологии в Казахстане занимает 4-ое место, составляя 5,8%. Заболеваемость раком пищевода в Карагандинской области равна 8,8 на 100 тыс. населения, что в 1,3 выше, чем по Республике [29].

Рак пищевода и кардиоэзофагеальной зоны являются наиболее агрессивными опухолями и обладают крайне неблагоприятным прогнозом, так как при первичном обращении у 40-60% пациентов выявляются регионарные и/или отдаленные метастазы и уже не подлежат хирургическому лечению [30].

По данным [31] смертность до года после верификации диагноз остается самой высокой, средняя продолжительность жизни пациентов при III стадии опухолевого процесса без лечения не превышает 5-8 месяцев. Основная причина высокой смертности до года с момента установления диагноза – позднее выявление, летальность пациентов с запущенными формами рака пищевода составляет 65% [32]. Многие исследователи [13, с. 190; 14, с. 191] отмечают, что большинство пациентов к началу лечения имеют III-IV стадию опухолевого процесса в 65-75% случаев. Наличие распространенных форм рака пищевода к моменту лечения создает определенные трудности при выборе терапии. Многие больные оказываются неоперабельными из-за высокой степени распространенности опухолевого процесса, конкурирующей сопутствующей патологии. По мнению И.С. Стилиди, соавт. [33] и К.Ж. Мусулманбекова [34] хирургический метод лечения рака пищевода остается основным способом, несмотря на успехи химиолучевой терапии. По мнению большинства исследователей [12, 27-29, 31, 35] перспективы применения лучевой и химиотерапевтической помощи больным с распространенными формами рака пищевода ограничены в виду ее резистентности и в основном эти виды лечения носят вспомогательный характер. В 20% случаев после радикального лечения выявляются местные рецидивы опухоли в анастомозе [36].

Многолетний опыт клиники пищеводной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена [37] разработал следующую программу лечения рака пищевода. При I-II стадии и отсутствии метастазов предлагают органосохраняющее лечение: электро- и лазерную деструкция опухоли с введением препаратов «Фотогем» и «Фотосенс» при местнораспространенном раке пищевода, т.е. III стадии в виду тяжести исходного состояния (значительная потеря в весе, выраженной дисфагии, явления дегидратации) на первом этапе выполняют гастростомию по собственной методике с ревизией паракардиальных, парааортальных зон метастазирования и их удалением. По сообщениям авторов [37, с. 76-82], наложение гастростомы позволяет провести адекватную реабилитацию пациента и подготовить к радикальной операции. При наличии декомпенсированного исходного состояния рекомендуют одномоментную резекцию пищевода с пластикой пищевода изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка. В сомнительных случаях, когда исходное состояние больного оценивается, как тяжелое, то выполняют двухэтапную операцию Добромыслова – Торека. Отсроченную эзофагопластику применяют спустя 6 месяцев после первой. Неoadьювантная радиотерапия рака пищевода оказалась высокоэффективной среди пациентов не имевших регионарных метастазов (N0) по сравнению с больными, имевшие регионарные метастазы (N 1-2), медиана выживаемости составила соответственно 37,2 и 16,3 месяца [38]. По сообщениям Мукашевой Г. М. с соавт. [39] мониторинг клинической эффективности методики 3Д – конформной лучевой терапии при раке пищевода показал, что непосредственная эффективность была значительно выше аналогичных показателей, чем при конвенциональной лучевой терапии.

Так Р.Кубе с соавт. [40] считает сомнительны результаты 5-летней выживаемости при химиолучевой терапии рака пищевода. По мнению Щербакова А.М. и соавт. [36, с. 91-98] при распространенных и запущенных формах рака пищевода паллиативные хирургические и эндоскопические методы необходимо дополнять лучевой терапией. В то же время Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. [31, с. 560] считают, что химиотерапевтический и лучевой методы редко дают регресс опухоли, а продолжительность жизни после нее не превышает 13 месяцев. В то же время мета-анализ, проведенный японскими онкологами [41] из 276 лечебных учреждений Японии, оценивая результаты 6260 пролеченных больных раком пищевода, из них у 36,7 % была Tis, T1a, T1b. 5-летняя выживаемость пациентов, после эндоскопической резекции слизистой оболочки + химиолучевая терапия, только радиотерапия, только химиотерапия и эзофагоэктомию составила соответственно 86,2, 27,9, 20,2, 5,8 и 55,9 %.

Другие исследователи [42] наоборот, отмечают, что неоадьювантная радиохимиотерапия является перспективным методом и в 10-20% случаев удается добиться полного регресса. Orringer M.B. [43] с соавт. использовал комплексную методику терапии распространенных форм рака пищевода и у 52% пациентов в послеоперационном периоде и при этом не отмечалось осложнений. В последние годы при местнораспространенном раке пищевода многие исследователи [44-46] стали проводить комплексные методы лечения, т.е. неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей операцией. По сообщениям авторов [43, р. 116-124] в отдаленные сроки не было выявлено существенных различий в результатах лечения. Однако, отдельные авторы отмечают улучшение выживаемости в отдаленные сроки, медиана безрецидивной выживаемости составила 4,3 года [44, р. 83-87], а по результатам анализа комплексного и «чисто» хирургического лечения [45, р. 620-625] 5-летняя выживаемость составила 46 % и 33 % соответственно.

По мнению онкологов [44, р. 83-87] неоадьювантная химиолучевая терапия рака пищевода является эффективным методом лечения. Абзалбек Е. [47] провел комплексное лечение 38 больным раком пищевода в режиме неоадьювантная полихимиотерапия (3 курса) + лучевая терапия с последующей операцией. Автор отмечает уменьшение частоты послеоперационных осложнений.

Ведущим методом лечения рака пищевода является хирургический.

Напротив, авторы [47, с. 176-178; 48] отмечают значительную эффективность 3D-конформной лучевой терапии и сочетанной радиотерапии с применением брахиотерапии высокой мощности при раке пищевода. При конформной лучевой терапии [47, с. 176-178] полная регрессия опухоли была достигнута у 11,1%, частичная – 66,7%. При сочетании с брахиотерапией [48, с. 71-75] удалось добиться в 70% случаев уменьшения дисфагии и увеличить 2х летнюю выживаемость с 12% до 36%.

По сообщениям [49-52] рак пищевода обладает высоким потенциалом лимфогенного метастазирования и при поражении подслизистого слоя, т.е. T1 метастазы в лимфоузлы выявляют в 40%, а при прорастании адвентиции – 90%.

По данным Stilidi I. et al. [52, p. 415-420] в 20% выявляются так называемые «прыгающие метастазы» в регионарные и отдаленные узлы и при этом крайне сложно определить направление лимфооттока. Поэтому обязательным условием, т.е. стандартом при хирургическом лечении рака пищевода следует считать расширенные 2-хзональные лимфодиссекции. Классификация Ide H. et al., (1998) т.е. удаление лимфоузлов средостения до верхней апертуры и в брюшной полости – лимфодиссекция, как при раке желудка (D2). Поэтому адекватный выбор оперативного доступа является существенным моментом, влияющим на радикальность операции. По мнению [52, p. 415-420] исследователей оперативный доступ по Осаве-Гарлока при резекции пищевода при раке не оправдано, поэтому в клинике торакальной онкологии РОНЦ РАМН РФ с 1996г. резекция пищевода из данного доступа не применяется. Помимо доступа, по мнению Ильина И. А. [53] на частоту послеоперационных осложнений влияет способ эзофагопластики. Анализ [32, с. 66-69] структуры основных хирургических осложнений в зависимости от типа пластики 631 больных показал, что применение узкого желудочного стебля у пациентов сопровождается повышением послеоперационных осложнений до 51,8 % против 33,8 % в случае использования широкого желудочного стебля. Недостаточность пищеводного соустья наблюдалось в 5 раз чаще, чем при наложении соустья широким стеблем – 28,15 против 5,6 %.

Г.Н. Урсол [54] считает хирургическое лечение рака пищевода одним из труднейших разделов клинической онкологии, сопровождающиеся тяжёлыми осложнениями. Автор разработал сшивающий циркулярный аппарат диаметром 25 мм который заводится в просвет пищевода с помощью специального проводника через рот и выводится в цервикальную рану. По мнению автора, сформированный по методике автора интраторакальный трансплантат является достаточно эффективным и безопасным и практически не дает осложнений. Другие исследователи [55], которые использовали для пластики пищевода желудок и тонкую кишку отмечают, что одномоментные операции улучшают результаты хирургического лечения и качество жизни пациентов в отдаленные сроки. Послеоперационная летальность составила 10,9%, а количество осложнений не превысило 7,4%.

Таким образом, существующие литературные данные крайне разноречивы и при выборе способа лечения рака пищевода необходимо ориентироваться не только на локализацию опухоли, но и учитывать факторы прогноза.

5-летняя выживаемость пациентов после профилактической лимфодиссекции достигает 30-47% по сообщениям [56-58], а 10-летняя выживаемость после радикальной операции равна 19,3% по данным Fujita H. et al. [59]. Одним из важных факторов прогноза, влияющим на продолжительность жизни является частота поражения лимфатических узлов и

их количество [56, р. 538-544]. 3-и 5-летняя выживаемость при наличии N1 – составила 47,7% и 12,9%, а при стадии N0 – 68,6% и 54,8% соответственно ($p < 0,05$). Немаловажное значение для прогноза имеет количество пораженных лимфоузлов. «Критическим» числом считается 7 пораженных лимфоузлов [8,33]. По данным Altorki N.K., Skinner D. [56, р. 538-544], Стилиди И.С. с соавт. [26, с. 70-75] ни один больной с 7 и более пораженных лимфоузлов не дожили до 3х лет (таблица 1).

Таблица 1 – Общая выживаемость больных в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов

Количество пораженных лимфатических узлов	3-летняя выживаемость(%)	5-летняя выживаемость(%)
1-4	51,7	18,3
5-7	41,3	0
7 и более	0	0

Помимо клинических факторов прогноза при раке пищевода на исход заболевания и результаты лечения влияют параметры клеточного цикла, такие как плоидность, кинетика клеточного цикла, содержащие ДНК в опухолевой ткани. Кит О. И. с соавт. [57, с. 3-10] провели исследование ДНК на фрагментах ткани опухолей 30 пациентов прооперированных по поводу рака пищевода. Авторы считают, что рак пищевода, особенно плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения с изъязвлением обладает высокой биологической активностью, склонной к множественному метастазированию. Эти формы рака характеризуются достоверно высокими значениями темпов пролиферации.

Японские хирурги еще с 80х годов [58, р. 49-60] использовали трехзональную лимфодиссекцию, мотивируя тем, что у 40% пациентов с плоскоклеточным раком пищевода после радикальных операции в отдаленные сроки выявляются метастазы в шейные лимфатические узлы. По сообщениям авторов [59, р. 654-662] 5-летняя выживаемость после вышеуказанных операции составила 65% при плоскоклеточном раке и 46% при аденокарциноме. Эти же данные подтверждают Altorki N. et al. [60], который доказал, что 25% больных пережили 5-летний срок наблюдения, несмотря на наличие шейных метастатических лимфоузлов. В то же время многие исследователи [61-63] считают, что на данном этапе более адекватным лечением рака грудного отдела пищевода является комплексный вариант лечения, то есть неoadъювантная химиолучевая терапия. Рандомизированные исследования показали, что использование данной методики значительно улучшает выживаемость.

Анализ результатов [64] хирургического лечения распространенных форм рака пищевода, проведенный авторами [63, р. 1009-1015; 64, с. 658-665; 65; 66] в зависимости от типа операции показал, что при эзофагоэктомиях с анастомозом на шее среди послеоперационных осложнениях превалировала несостоятельность швов анастомоза по сравнению с группой с внутригрудным

анастомозом. Чаще всего несостоятельность (25,9%) в 6 раз чаще была среди пациентов с пластикой пищевода узким стеблем. Частота некроза трансплантата составила 7,8% при использовании широкого стебля против 9,3% после пластики пищевода узким стеблем. По мнению И.А. Ильина, В.Т. Малькевича [66, с. 84-92] для средне- и нижнегрудной локализации рака пищевода более оптимальным является операция типа Льюиса.

Одной из наиболее перспективных методик комбинированного лечения, по мнению М.И. Давыдова [67] является неоадьювантная химиотерапия, при которой повышается резектабельность и выживаемость пациентов. Эффективность неоадьювантной химиотерапии с последующей операцией автором оценивается в 45-70% случаев. При лучевой терапии в суммарной дозе в 45-75 Грей у пациентов с небольшими опухолями 5-летняя выживаемость не превышает от 10 до 15%. Автор отмечает, что лучевая терапия и химиотерапия носит паллиативный характер, поэтому применения вышеназванных методов в качестве самостоятельного способа лечения рака пищевода является альтернативным решением.

По мнению [68] лечение рака пищевода основано на его предоперационной оценке. Стадирование включает комплекс лучевых методов исследования (контрастная КТ, УЗИ, ПЭТ КТ и эндоскопическое). Автор считает, что эзофагоэктомия с радикальной лимфодиссекцией является наилучшим методом лечения. Неоадьювантная химиолучевая терапия с использованием Цисплатины и Фторурацила не улучшает общую выживаемость, повышает послеоперационную летальность при I-II стадии рака пищевода. По мнению автора внедрение малоинвазивной техники операции привело к снижению числа осложнений и летальных исходов.

Таким образом, перспективы химиолучевой терапии при раке грудного отдела пищевода крайне ограничены, если они не дополняются хирургическим вмешательством.

Однако, исследования проведенные Kelsen D.P. et al. [69] у 440 больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода которым проводили «чисто» хирургическое лечение и в комбинации с неоадьювантной химиотерапией (3 курса цисплатин и инфузии 5-фторурацила) доказали, что медиана выживаемости незначительно ($p > 0,05$) выше в группе «чисто» хирургического лечения, составляя 16,1 месяца. Тогда как, в группе с неоадьювантной полихимиотерапией – 14,5 месяцев. Трехлетняя выживаемость в обеих группах была одинаковой – 26 месяцев. В отдаленные сроки также отмечено, что местные рецидивы рака составили соответственно в группах 32% и 31%. Авторы отмечают, столь низкие результаты были получены в виду малоэффективности комбинации препаратов цисплатина и фторурацила при раке пищевода.

Рандомизированное исследование, проведенное группой химиотерапевтов и онкохирургов из Англии [70], которые изучили и обобщили результаты 802 больных раком пищевода. Пациенты рандомизированы были на

2 группы: хирургическое лечение и его комбинация с неоадьювантной полихимиотерапией (ПХТ). 75% пациентов были с аденокарциномой и им проводили полихимиотерапию (ПХТ) по схеме: 2 курса Цисплатина + 5-фторурацил + Этопозид. Резектабельность (R0) в группах составила соответственно 84% и 71%. Медиана продолжительности жизни больных, по мнению авторов, оказалась выше в группе после комбинированного, чем после «чисто» хирургического лечения: 17,4 и 13,4 месяца. Результаты 2-летней выживаемости независимо от гистологической формы опухоли составили 45% и 35% соответственно.

Учитывая, разноречивые данные при анализе эффективности комбинированного (неоадьювантная ПХТ + операция) и оперативного лечения рака пищевода, Malthaner R., Fenlon D. [71] провели мета-анализ 2051 больного. Анализ показал, что объективный эффект среди больных с предоперационной ПХТ колебался от 15%-60%. Полный регресс опухоли с морфологическим патоморфозом был отмечен у 4-7% больных с достоверным увеличением продолжительности жизни. Неоадьювантная ПХТ способствовало повышению резектабельности и улучшало 5-летнюю выживаемость на 6,4% по сравнению с группой больных после «чисто» хирургического лечения. Авторы пришли к заключению, что современная неоадьювантная ПХТ резектабельного рака пищевода пока не способна существенным образом изменить прогноз отдаленного исхода пациентов и значительно улучшить результаты оперативного лечения.

В другом мета-анализе [72], основанном на результатах лечения 1116 больных доказали, что проведение неоадьювантной химиолучевой терапии позволило добиться полной регрессии в 21% случаев, уменьшить риск развития местных рецидивов на 64%, а чистота прогрессирования опухолевого прогресса на 34% ниже, чем по сравнению с группой больных после «чисто» хирургического лечения. По мнению авторов, предоперационная химиолучевая терапия является одним из перспективным методом лечения резектабельного рака пищевода. В то же время они [72, р. 538-543] отмечают, что неоадьювантная ПХТ умеренно повышает частоту резектабельности опухоли пищевода и послеоперационную летальность.

Из всего изложенного следует, что оперативное лечение рака грудного отдела пищевода остается основным способом радикальной терапии. В истории хирургии рака пищевода [73, 74] существует различные способы резекции и в основном удалялись местные метастазы. Однако, в последние 20-30 лет показания к радикальным вмешательствам значительно расширились. Первоначально это касалось метастазов в забрюшинные лимфоузлы, то в этом случае выполняли операцию Льюиса с лимфодиссекцией верхнего этажа брюшной полости. На втором этапе, т.е. торакальном – выполняли резекцию пищевода с лимфодиссекцией заднего средостения до бифуркации трахеи. Отдалённые результаты лечения рака пищевода оставались малоутешительными, так как до года после радикальных операции возникали регионарные рецидивы в лимфоузлах верхнего средостения и шеи в 27-62%

случаев [75]. По сообщениям Isono K. et al. [75, p. 411-420] послеоперационная летальность равнялась 35% и 5-летняя выживаемость не превышала 4-22%.

С внедрением операции расширенной лимфодиссекции по данным Токийского института гастроэнтерологии [76] отмечено, что значительное улучшение 5-летней выживаемости независимо от стадии опухолевого процесса удалось добиться в 35,9% и 26% случаев - после стандартной операции. Японскими хирургами [76, p. 201-203] была разработана классификация типов операции с учетом объема лимфодиссекции: - стандартная 2-зональная операция (абдоминальная и медиастинальная лимфодиссекция до уровня бифуркации трахеи) – 2S;

– расширенная 2-зональная операция (абдоминальная медиастинальная лимфодиссекция до уровня верхней апертуры) – 2F (от англ. field – поле);

– 3-зональная операция (абдоминальная, билатеральная медиастинальная и шейная лимфодиссекция) – 3F.

По мнению японских онкологов [77, 78], независимо от стадии опухолевого процесса при расширенной лимфодиссекции и наличии верифицированных метастазов в удаленных лимфоузлах удается добиться вполне удовлетворительных отдаленных результатов. 5-летняя выживаемость составляет 35%. По сводным данным М.И. Давыдова, И.С. Стилиди [73, с. 177-181] после расширенной абдоминальной и медиастинальной лимфодиссекции добиваются значительных результатов 5-летней выживаемости при I-III стадии рака (таблица 2).

Таблица 2 – 5-летняя выживаемость и послеоперационная летальность больных после операции с расширенной 2-зональной лимфодиссекцией

Автор	5-летняя выживаемость, %					Послеоперационная летальность, %
	I ст.	IIa ст.	IIb ст.	III ст.	IV ст.	
W. Adachi, 1996 (Shinshu gr.), (n=140)	80,7	37,9	16,7	16,9	-	4,6
W. Adachi, 1996 (Hebei gr.), (n=1164)	92,6	53,9	27,5	14,3	-	1,8
A. Visabal, 2001 (n=220)	94,4	36	14,3	10	0	1,4
N. Altorki, D. Skinner, 2001 (n=111)	78	72	0	39	27	5,4
J. M. Collard, 2001 (n=324)	73	58	36	30	-	5
J.Hagen, 2001 (n=100)	94,4	80	77,1	24,3	28,7	6
Данные РОНЦ (n=147)	-	59	39,5	26,7	0	6,1

По сообщениям [80-82] частота рецидивов рака в средостение после стандартной операции отмечена в 25-60% случаев, а по данным Н. Fujita et al. [82, p. 571-579] – 13% возникает на шее и 15% в верхнем средостении. Поэтому проведение 3-зональной лимфодиссекции при раке грудного отдела пищевода

вполне оправдано. По сводным данным [73, с. 181] 5-летняя выживаемость после 3-зональной операции колебалась от 26,7 до 54% (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты 5-летней выживаемости больных после операций с 3-зональной лимфодиссекцией

Автор	Число больных	Послеоперационная летальность, %	Общая 5-летняя выживаемость, %
M. Bhansali, 1997	90	2	54
Y. Tachimori, 1998	63	1,6	26,7
Van de Ven C., 1999	17	0	-
Y. Tabira, 1999	40	-	42
W. Fang, 2001	441	4,1	41
H. Igaki, 2001	96 (рак н/гр отдела)	3	59
N. Altorki, 2002	80	5	51
F. Fujita, 2003	176	5	49(10 лет – 35%)
H. Igaki, 2003	139 (опухоли T1-2)	2	61
T. Lerut, 2004	174	1,2	41,9
M. Tachibana, 2005	141	6,4	48
Данные РОНЦ	25	4	-

Проанализировав все вышеуказанные данные и обобщив собственный опыт хирургического лечения рака грудного отдела пищевода М. И. Давыдов, И.С. Стилиди [73, с. 177-181] пришли к заключению, что показанием к 3х зональной лимфодиссекции является:

- рак средне-/верхнегрудного отделов пищевода;
- возраст пациентов до 70 лет;
- опухоли T1-3;
- отсутствие отдаленных гематогенных метастазов;
- метастазы не боле, чем в 4 лимфоузлах, особенно при поражении узлов верхнего средостения и шейно-надключичной области, подтвержденные пред-либо интраоперационно при срочном морфологическом исследовании;
- выполнение радикальной резекции в брюшной полости и средостении.

Несмотря на обнадеживающие результаты лечения рака пищевода при расширенной лимфодиссекции, многие исследователи [83-86] считают, что множественная метастатическая агрессия регионарных лимфоузлов должна расцениваться, как диссеминированный опухолевый процесс. Поэтому лимфодиссекция не может улучшить продолжительность жизни пациентов, целесообразно более безопасное и эффективное вмешательство - транسخиатальная резекция пищевода.

По мнению авторов [87] преимуществом транسخиатального доступа является снижение частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов. Другие [88, 89] наоборот, что трансторакальная резекция пищевода более безопасна, чем при транسخиатальном доступе. При выполнении резекции

из выше указанного доступа не адекватная визуализация опухоли верхне- и среднегрудного отделов пищевода высокая частота повреждения возвратного нерва и чрезвычайно высокий риск развития несостоятельности швов анастомоза.

В последние годы, в связи с развитием эндоскопической техники, появились много работ посвященных операциям при раке грудного отдела пищевода. По сообщениям [90-92] миниинвазивные операции являются безопасными, значительно уменьшают частоту послеоперационных осложнений и летальности. Авторы [93, 94] применяли миниинвазивную методику операции, т.е. видеоторакоскопическая эзофагоэктомия с лапароскопическим формированием трансплантата. По данным Д.Р. Сабирова [93, с. 85-88] послеоперационная летальность не превысила 5,08%, а 5-ти летняя выживаемость составила 30%.

По данным мета-анализа В.А. Марийко, П.В. Кузнецова [95] 25-летнего опыта хирургического лечения рака пищевода зарубежных центров доказывает, что видеоторакоскопическая эзофагоэктомия позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. Торакоскопическая эзофагоэктомия с анастомозом на шее был выполнен у 481 (48%) больного, торакоскопическая операция по Льюису у 530 (52%). 30-ти дневная летальность при операции по Льюису было 0,9% и 2,5% при цервикальном анастомозе.

Мета-анализ, основанный на результатах лечения [72, р. 538-543] 5500 больных за период с 1986 по 1996 г.г. показал, что частота респираторных и сердечно-сосудистых осложнений независимо от доступа была одинаковой. Однако, процент несостоятельности швов анастомоза и повреждения возвратного нерва был значительно выше в группе пациентов после трансхиатальной резекции пищевода. Послеоперационная летальность после трансхиатальной и трансторакальной операции составило соответственно 6,5 и 9,5%. 5-летняя продолжительность жизни оказалась одинаковой в обеих группах [96].

Hulsher et al. [97] также провел мета-анализ, 7527 пациентов, включающие в себя 6 проспективных сравнительных исследований и 3 рандомизированных. Авторами ни в одном из трех исследований достоверной разницы частоты осложнений, летальности и 5-летней выживаемости не было установлено. Единственное различие было выявлено, увеличение процента частоты повреждения возвратного нерва после трансхиатальной резекции пищевода.

Таким образом, из всего вышеизложенного следует, что вопросы комбинированной терапии или «чисто» хирургического лечения с расширенной лимфодиссекцией остаются дискуссионными. Результаты многоцентровых исследований по лечению рака грудного отдела пищевода, основанные на значительном клиническом материале показывают разноречивые данные.

Сабиров Д. Р. [98] анализируя результаты лечения 378 больных раком грудного отдела пищевода, которым была выполнена операция Льюиса – 19%,

Мак-Кьюна -15,1% и трансхиатальная эзофагоэктомия с использованием видеоассистирования считает, что применение мини-инвазивного метода с видеоассистированием позволяет выполнить лимфодиссекцию снизить риск повреждения соседних органов и тканей.

Проведенный многофакторный анализ показал, что медиастинальная лимфодиссекция является достоверным фактором риска развития ишемического бронхита и пневмонии у 48,7 % пациентов. Также авторы отмечают, что системная артериальная гипотензия и уровень фибриногена повышают риск некроза трансплантата [99].

Отсюда следует, что выполнение мини-инвазивной операции при раке грудного отдела пищевода и ограничение объема лимфодиссекции значительно улучшает непосредственные результаты хирургического лечения и снижает риск послеоперационных осложнений.

Существующие способы наложения гастростом по Витцелю, Кадеру [100] не оправдывают себя, как с моральной точки зрения, так и с физиологической. С течением времени (через 2-3 месяца) гастростомическое отверстие на передней брюшной стенке расширяется, вытекает самопроизвольно содержимое желудка, стомическая трубка выпадает, происходит мацерация кожи вокруг стомы, нагноение раны. Больной становится раздражительным, ухудшается качество жизни. Поэтому в последние годы в клинической практике стали внедряться эндоскопические методы гастростомии. Однако, предлагаемые в литературе эндоскопические способы гастростомии, требуют дорогостоящего оборудования и в основном одноразового характера, что крайне трудно доступно для онкодиспансеров и хирургических отделений.

По данным Скобелкина О.К. и соавт. [101] в США и Европе все шире применяются эндоскопические паллиативные процедуры при раке пищевода. Чаще всего используется дилатация стенозированного просвета пищевода [100, с. 86-89]. Среди различных методик (резиновые бужи, утяжелённые ртутью, металлические оливки, раздуваемые баллоны) по показателю безопасность/эффективность лучше всего себя зарекомендовали гибкие бужи Savry Gilliard Silastic. Сама по себе дилатация не может считаться эффективным методом лечения дисфагии, однако она является ценным дополнением двух серьезных паллиативных процедур – интубации и разрушения опухоли. При невозможности выполнения паллиативных эндоскопических манипуляций альтернативой служит гастростома.

По мнению авторов [102] метод эндоскопической электрокоагуляционной реканализации стенозирующих рака пищевода и кардиоэзофагеального рака используется неоправданно ограниченно. По мнению различных авторов [103-105] это позволяет восстановить проходимость пищевода в 82-98 % случаев, число осложнений составляет от 9 до 45%, летальность от 1,2 до 13 %. По данным [106] эндоскопическая электрокоагуляционная реканализация стенозирующего рака пищевода была эффективна у 95,3 % пациентов, а в сочетании с лучевой терапией увеличилась медиана выживаемости до 7

месяцев. Осложнения в виде кровотечения и перфорации составила соответственно 5-9 %.

Анализ литературных данных показал, что проведенные исследования по лечению рака грудного отдела пищевода не дают представления о преимуществах того или иного метода лечения. Поэтому изучение и оценка критериев выбора метода терапии рака грудного отдела пищевода с учетом факторов прогноза является одной из актуальных задач клинической онкологии [107, 108].

Резюме. Анализ литературных данных показал, что существующие методы лечения рака грудного отдела пищевода, т.е. химиотерапия в самостоятельном варианте малоэффективна и в основном они должны использоваться в сочетании с хирургическим способом лечения. Основным радикальным методом лечения рака грудного отдела пищевода является хирургический. Учитывая, высокую метастатическую агрессию рака пищевода, оперативное лечение должно быть направлено не только на резекцию пищевода с удалением первичной опухоли, но и на удаление регионарных метастазов в лимфатических узлах. Подводя итоги мета-анализов, проведенных различными центрами, при которых получены разноречивые результаты лечения после 2х- и 3х-зональной лимфодиссекции, что до сих пор нет единого мнения в выборе объема и уровня лимфодиссекции при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода.

Таким образом, изучение результатов хирургического и комбинированного лечения рака грудного отдела пищевода с учетом факторов прогноза является одной из актуальных проблем клинической онкологии.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика материала исследования

Проанализированы результаты лечения рака грудного отдела пищевода за 10 лет (2007-2016г.г.) по материалам отделения торакальной онкологии Карагандинского онкодиспансера. Для анализа отобраны результаты лечения 366 больных раком грудного отдела пищевода. Всеми пациентами подписаны информированные письменные согласия на проведение лечения. В анализируемом материале (рисунок 1) преобладали мужчины, в соотношении с женщинами – 1,6:1 ($p \leq 0,05$).

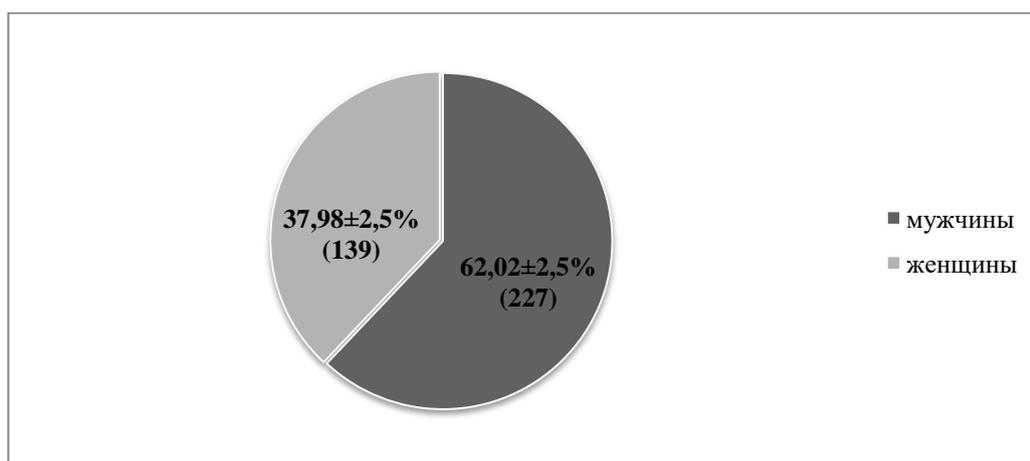


Рисунок 1 – Половой состав пациентов

Среди пациентов преобладали жители сельских районов – 70,21 ± 5,7% (257), чем городские – 29,78 ± 5,7% (109) $p \leq 0,05$. По национальному составу (рис. 2) преобладали коренные жители – казахи 71,58 ± 2,35% (262), чем лиц европейской национальностей – 19,39 ± 2,06% (71) тогда как другие национальности были выявлены в 9,03 ± 1,5% (33).

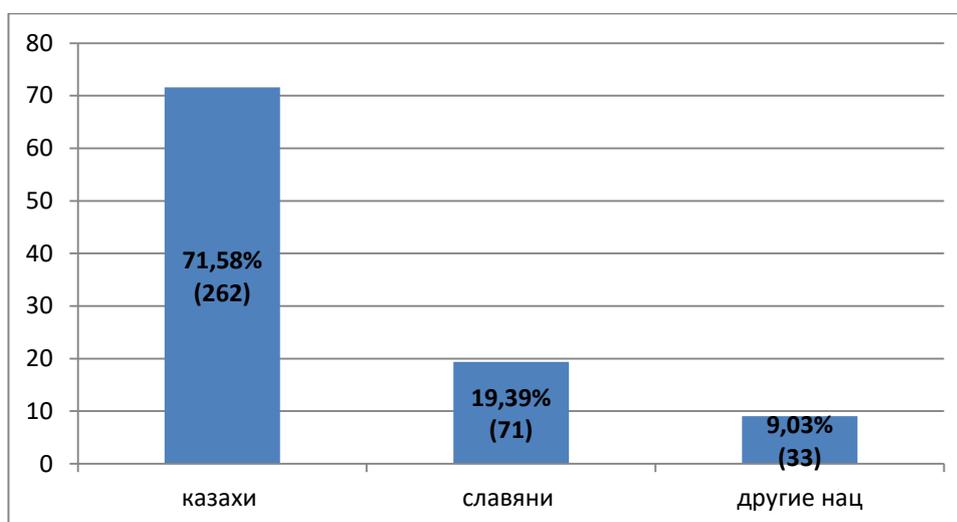


Рисунок 2 – Этнический состав пациентов

Возрастной состав больных (рис. 3) был следующим, преобладали пациенты пожилого возраста 61-70 лет – $37,97 \pm 2,53\%$, тогда как лица среднего и старческого возраста составили соответственно – $26,22 \pm 2,29\%$ и $26,77 \pm 2,31\%$ ($p < 0,05$) [109, 110].

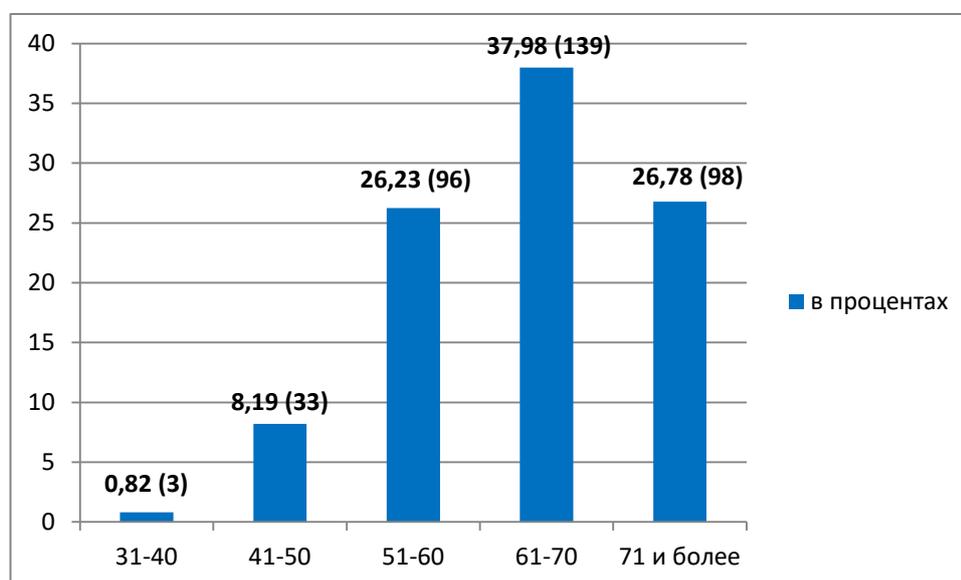


Рисунок 3 – Возрастной состав пациентов

Сопутствующая патология была выявлено у $99,18 \pm 0,47\%$ обследованных лиц (таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующая патология среди пациентов, %

Сопутствующая патология	Абс. число	$M \pm m$	ДИ, %
Сердечно-сосудистые заболевания	272	$74,32 \pm 2,28$	78,88; 69,75
Хронический пиелонефрит, сахарный диабет	45	$12,29 \pm 1,71$	12,47; 12,12
Сердечно-легочные заболевания	30	$8,19 \pm 1,43$	8,34; 8,04
Заболевания ЖКТ	9	$2,46 \pm 0,80$	2,54; 2,37
Легочные заболевания	7	$1,92 \pm 0,71$	1,98; 1,83
Итого	363	$99,18 \pm 0,47$	

Среди сопутствующей патологии преобладали такие заболевания, как артериальная гипертензия, кардиосклероз, ранее перенесенные инфаркт миокарда, аортокардиосклероз, ишемическая болезнь сердца – $74,32\%$.

Чаще всего опухоли локализовались в средне-грудном отделе пищевода – $58,74\%$ (215), чем в ниже-грудном – $34,15\%$ (125) и в выше-грудном отделе – $7,11\%$ (26). По степени распространенности опухолевого процесса (таблица 5) согласно международной классификацией стадийности (TNM, 2011г.) пациенты распределились следующим образом. На стадия, T3N0M0 определялось у

59,56% (218) обследованных, IIIa стадия T4aN0M0 у 16,93% (62) и Ib стадия T2N0M0 была всего лишь у 10,65% (39).

Таблица 5 – Стадийность рака грудного отдела пищевода согласно международной классификацией стадийности (TNM, 2011г.)

Стадия процесса	Стадия по TNM	Абс. число	%, M ± m	Доверительный интервал
Ia	T1N0M0	4	1,09 ± 0,54	1,15; 1,03
Ib	T2N0M0	39	10,65 ± 1,61	10,82; 10,49
IIa	T3N0M0	218	59,56 ± 2,57	64,69; 54,43
IIb	T1-2N1M0	9	2,46 ± 0,81	2,54; 2,37
IIIa	T4aN0M0, T3N1M0, T1-2N2M0	62	16,94 ± 1,96	17,14; 16,74
IIIb	T3N2M0	30	8,20 ± 1,43	8,34; 8,04
IIIc	T4aN1-2M0, T4bN1-3M0, T1-4N3M0	4	1,10 ± 0,54	1,15; 1,03
Итого		366		

Среди гистологических форм преобладали плоскоклеточные раки без ороговения и с ороговением соответственно – 65,30% (239) и 27,05% (99). Редкие формы, такие как аденокарцинома и недифференцированный рак не превысили соответственно – 5,46% (20) и 2,19% (8).

По анатомическому типу роста опухоли распределение было следующим: экзофитные опухоли составили – 34,9 ± 2,42% (128), инфильтративные – 51,9 ± 2,6% (190) и смешанные формы опухоли были всего лишь – 13,1 ± 1,7% (48). Среди опухолей грудного отдела пищевода преобладали инфильтративные и экзофитные формы.

Регионарные метастазы у обследованных лиц были выявлены в параэзофагеальных лимфоузлах в 13,11% (48) случаев, в паракардиальных – 12,57% (46). Без метастазов были пролечены 35,25% (129) пациентов и не верифицированы метастазы у 39,07% (143) пациентов, у которых на основании рентгено-данных и компьютерной томографии были выявлены увеличенные лимфоузлы и они были подвергнуты лучевой терапии.

Все пациенты были распределены согласно плана лечения с учетом факторов прогноза на 3 группы:

1 группа – хирургическое лечение получили 166 больных - 45,36%;

2 группа – лучевую терапию по радикальной программе получили 152 больных - 41,53%;

3 группа – комбинированный способ (предоперационный курс лучевой терапии + операция) были назначены 48 больным - 13,11%.

Характеристика 1-ой группы (только хирургическое лечение) пролеченных больных

В зависимости от локализации опухоли с учетом стадии заболевания выполнена – операция Гарлока (резекция нижнегрудного отдела пищевода) – 42 и операция Льюиса была выполнена (субтотальная резекция среднегрудного

отдела пищевода) – 124, что в процентном соотношении составляют – 74,7 и 25,3 % соответственно. В обоих случаях оперативного вмешательства производилась двухзональная лимфодиссекция. Из 166 пациентов подвергнутых хирургическому лечению преобладали экзофитные раки – 77,1 ±3,26 (128), а смешанные – составили – 22,8 ±6,81% (38).

Характеристика 2-ой группы (радикальная лучевая терапия) пролеченных больных

Радикальному лучевому лечению были подвергнуты пациенты с высоким операционным риском и распространенными формами опухоли. Ведущей причиной отказа в хирургическом лечении был пожилой возраст (более 70 лет составили 46,7±4,05%) и сердечно-легочная недостаточность 11,84±2,62. Тогда как, в 1-ой группе преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет (46,38±3,87%) с сердечно-легочной патологией всего лишь в 5,42%±1,76% случаев. Среди пролеченных лучевым способом, в основном преобладали инфильтративные опухоли – 93,42 ±4,04 (142), а смешанные формы были всего лишь – 6,6 ± 2,0% (10)

Характеристика 3-й группы (предоперационная лучевая терапия + операция) пролеченных больных

Комбинированному лечению были подвергнуты пациенты с местной распространенностью опухолевого процесса. С целью уменьшения опухоли и регионарных метастазов, что бы в будущем могли провести радикальную операцию. СОД при предоперационной лучевой терапии составлял – 40-50Гр на первичный очаг опухоли и параэзофагеальную зону. Комбинированному лечению были подвергнуты пациенты с инфильтративной формой рака грудного отдела пищевода.

2.2 Методика лучевой терапии

Дистанционная лучевая терапия проводится по методике конвенционального (стандартного) или конформного облучения РОД 1,8-2,0-2,5Гр 5 фракций в неделю до СОД 60-70Гр в самостоятельном режиме, СОД 40-50Гр в предоперационном или послеоперационном режиме. Используется непрерывный или расщепленный курс лучевой терапии. Облучение проводится на гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях. Основной очаг облучается либо только дистанционной лучевой терапией, либо (при относительно небольшой первичной опухоли и возможности введения эндостатов) - с помощью контактной лучевой терапии после дозы дистанционной лучевой терапии 46- 50Гр до СОД, изоквивалентной 70 Гр. Применение сочетанной лучевой терапии позволяет более чем в 2 раза увеличить частоту полной резорбции опухоли по сравнению с одной дистанционной лучевой терапией. Планируемый объем облучения включает первичную опухоль плюс 5 см нормальных тканей вверх и вниз от границ опухоли и по 2 см латерально. Регионарные лимфатические узлы первого барьера (N₁) облучаются в той же дозе, что и опухоль. При локализации опухоли в шейном отделе облучению

подвергают шейный и верхнегрудной сегменты и все прилежащие лимфатические узлы, включая надключичные. При локализации опухоли в верхне- и/или среднегрудном отделах облучению подвергают весь грудной сегмент до уровня диафрагмы и медиастинальные лимфатические узлы. При локализации опухоли в нижнегрудном отделе облучению подвергают грудной и абдоминальный сегменты ниже уровня диафрагмы, медиастинальные и перигастральные лимфатические узлы. Высота полей облучения варьирует от 11 до 22 см, ширина полей составляет 5-6 см. Противопоказаниями к проведению дистанционной лучевой терапии являются: наличие или угроза развития пищеводных фистул; распад опухоли с признаками кровотечения; прорастание всей стенки трахеи, главных бронхов и аорты; туберкулез легких и декомпенсированные сопутствующие заболевания.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica версии 10. Номинальные данные представлены как частота встречаемости, %. Все величины представлены как среднеарифметические с ошибкой ($M \pm m$) ошибкой или медианой с интерквартильным диапазоном для непрерывных факторов и частот для категориальных или номинальных факторов. Одномерный анализ проводили с использованием критерия Хи-квадрат и Фишера вероятности тесты для категориальных переменных. Стьюдента-тест был использован для непрерывных факторов. Количественные показатели сравнивали по методу Каплан-Мейера сначала для 3х групп, а затем попарно. Выживаемость 5-летняя и общая выживаемость были сопоставлены между группами с использованием анализа Каплан-Мейера и лог-ранговых критериев. В одномерном анализе общей выживаемости, переменные со значением статистически были переосмыслены для корректировки сопутствующих факторов. Модель Кокса была использована для многомерного регрессионного анализа. Р-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым.

Резюме. Анализированы результаты лечения 366 больных раком грудного отдела пищевода. Среди пациентов преобладали лица коренной национальности (71,58%) из сельской местности. Средний возраст больных составил 67 лет и у 99,18% из них были сопутствующая патология. По степени распространенности опухолевого процесса преобладали со II и III стадией. Соответственно – $59,56 \pm 2,57\%$ и $16,94 \pm 1,965$. Основная гистологическая формой была – плоскоклеточная карцинома без ороговения - 65,3%. По локализации опухолевого процесса доминирует рак среднегрудного отдела пищевода, который был выявлен у 58,74% больных. Локализация рака в нижнегрудном и верхнегрудном отделах составила соответственно 34,15% и 7,11%. Верифицированные регионарные метастазы были отмечены в $25,68 \pm 4,5\%$ случаев, без метастазов – в $35,25 \pm 4,21\%$ и не верифицированные увеличенные лимфоузлы были выявлены в $39,07 \pm 4,08\%$ случаев.

В зависимости от плана лечения пациенты были разделены на 3 группы:
1 группа – хирургическое лечение получили 166 больных - 45,36%;

2 группа – радикальную лучевую терапию получили 152 больных - 41,53%;

3 группа – комбинированный способ (предоперационный курс лучевой терапии + операция) были назначены 48 больным - 13,11%.

Хирургическое лечение выполняли двумя способами, т.е. при раке ретрокардиального, бронхиального и аортального сегментов проводили субтотальную резекцию пищевода с 2х зональной лимфодиссекцией, операция Льюиса. При раке диафрагмального и абдоминального сегментов – операция Гарлока.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения рака грудного отдела пищевода

При локализации рака в нижнегрудном отделе пищевода выполнялась левосторонняя торакотомия с резекцией нижнегрудного отдела пищевода с резекцией проксимального отдела желудка с наложением пищеводно – желудочного анастомоза под дугой аорты, то есть операция Гарлока. При локализации рака на границе ниже- и среднегрудного отделов пищевода, ретрокардиального, аортального и бронхиального сегментов пищевода выполняли операцию Льюиса с 2х-зональной лимфодиссекцией. Послеоперационная летальность составила $6,54 \pm 1,69\%$ (умерло 14 на 214 операции). Среди послеоперационных осложнений (Таблица 6) преобладали легочные – $11,21 \pm 2,15\%$ (24) случаев пневмонии, затем недостаточность швов пищеводного соустья – $3,27 \pm 1,21\%$ (7 случаев), кровотечение и некроз трансплантата отмечены с одинаковой частотой соответственно – $0,93 \pm 0,65\%$ (по 2 случая).

Таблица 6 – Послеоперационные осложнения при раке средне- и нижнегрудного отделов пищевода

Объем операции	Всего операции	Всего осложнения	Послеоперационные осложнения				Летальность
			НША*	Некроз трансплантата	Сердечно-легочные	Кровотечение (внутри-брюшное)	
Гарлока	44	17	3	-	14	-	5
	$20,56 \pm 6,09\%$	$38,64 \pm 7,41\%$	$17,65 \pm 9,03\%$		$82,35 \pm 7,02\%$		$11,36 \pm 4,78\%$
Льюиса	170	18	4	2	10	2	9
	$79,44 \pm 3,1\%$	$10,59 \pm 2,3\%$	$22,22 \pm 7,85\%$	$11,11 \pm 2,41\%$	$55,56 \pm 1,8\%$	$11,11 \pm 1,0\%$	$5,29 \pm 1,71\%$
Итого	214	35	7	2	24	2	14
		$16,36 \pm 2,55\%$	$20,00 \pm 6,76\%$	$5,71 \pm 0,65\%$	$11,21 \pm 2,15\%$	$0,93 \pm 0,65\%$	$6,54 \pm 1,69\%$
* – недостаточность швов анастомоза							

Основной причиной смерти в послеоперационном периоде явилась недостаточность пищеводного соустья, которая составила $20\% \pm 6,76\%$ (7 среди 35 осложнений), некроз трансплантата $5,71 \pm 3,81\%$ (2) случая. Кровотечение внутрибрюшное (из правой желудочно-сальниковой артерии, прорезывание лигатуры) явилось причиной смерти в одном случае $2,86\%$ после операции Льюиса. В 4х случаях причиной смерти явилась сердечно-легочная недостаточность $11,42\% \pm 5,37$ (4 из 35 осложнений).

Анализ летальности (таблица 6) в зависимости от объема операции показал, что смертность после операции Гарлока выше, чем после субтотальной резекции пищевода по Льюису, составляя $11,36 \pm 4,78\%$ и $5,29 \pm 1,71\%$ соответственно, что статистически достоверно ($p < 0,05$). Ведущей причиной смерти, независимо от объема операции при раке грудного отдела пищевода оказалась недостаточность пищеводного соустья, которая в группе больных после операции Гарлока и после резекции по Льюису составила соответственно $17,65 \pm 9,03\%$ (3 случая среди 18 осложнений) и $22,22 \pm 7,85\%$ (4 случая среди 18 осложнений), разница статистически не достоверна, $p > 0,05$. Некроз трансплантата был отмечен только при высокой резекции пищевода после операции Льюиса $11,11 \pm 7,85$ (2 случая среди 18 осложнений).

Таким образом, при субтотальной резекции пищевода по Льюису достоверно чаще среди послеоперационных осложнениях встречается недостаточность пищеводного соустья и некроз трансплантата, что явилось основной причиной послеоперационной летальности.

В этой связи мы решили усовершенствовать технику пластики пищевода, прототипом послужила традиционная методика – субтотальная резекция по Льюису [111, 112].

Всеми пациентами подписаны информированные письменные согласия на проведение лечения (операция в объеме – субтотальной резекции пищевода) и использование данных с целью научного исследования (Приложение 3).

При традиционной операции по Льюису (1946) производится проксимальная резекция желудка и выкраивается трубка из большой кривизны желудка. При субтотальной резекции пищевода с наложением анастомоза над дугой аорты возникает натяжение анастомозируемых тканей пищевода и желудка, нередко прорезывание швов, нарушение кровоснабжения и некроз трансплантата. В этой связи, исходя из нашего опыта резекции пищевода, пластику пищевода решили проводить «цельным» желудком, резецируя (Патент «Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода» № 33278 от 12.11.2018г. авторы: Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С., Оразбаев Б.А.) [113] только кардиальный отдел желудка сразу ниже кардиального жома, отступя 5 см в фундальной части от последней перевязанной короткой желудочной артерии. Это дает возможность вытянуть трансплантат в правую плевральную полость до места вхождения пищевода в плевральную полость и беспрепятственно, технически доступно наложить пищеводное соустье.

Методика операции заключается в следующем: на первом этапе – лапаротомия (рисунок 4). Желудок мобилизуют с сохранением правых сосудов с лимфодиссекцией Д2. Перевязывают левую желудочную артерию (рисунок - 5). Производят пальцевое расширение пищеводного отверстия диафрагмы (рисунок 6). Брюшную полость послойно ушивают с оставлением контрольного дренажа.

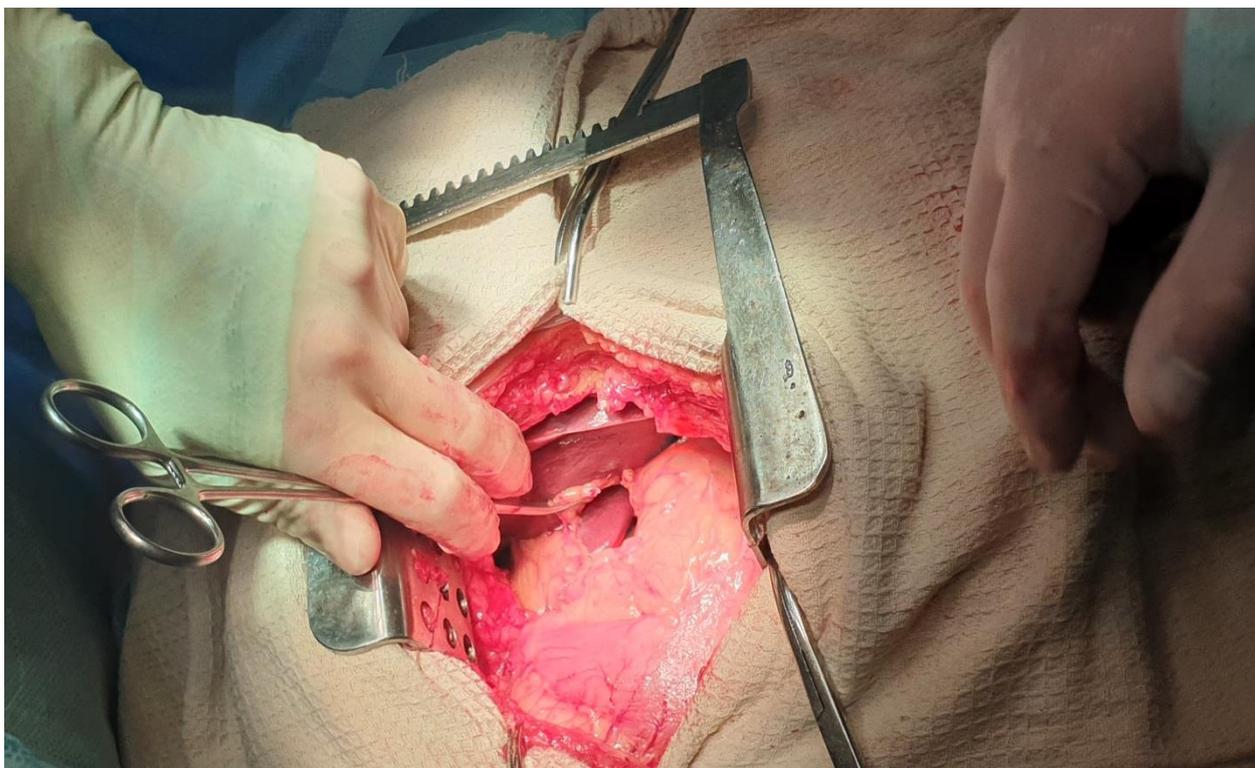


Рисунок 4 – Начало первого этапа операции - верхнесрединная лапаротомия

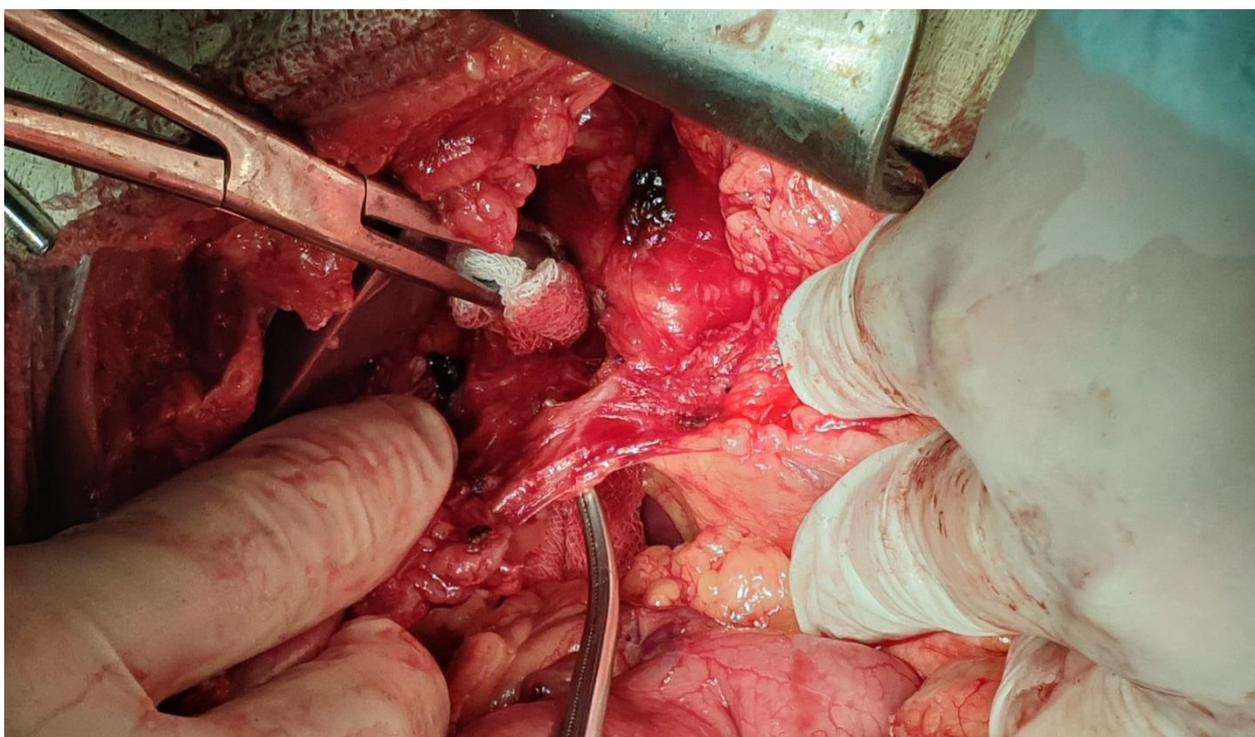


Рисунок 5 – мобилизация желудка с перевязкой левой желудочной артерии и вены и с сохранением правых сосудов. Лимфодиссекцией Д2

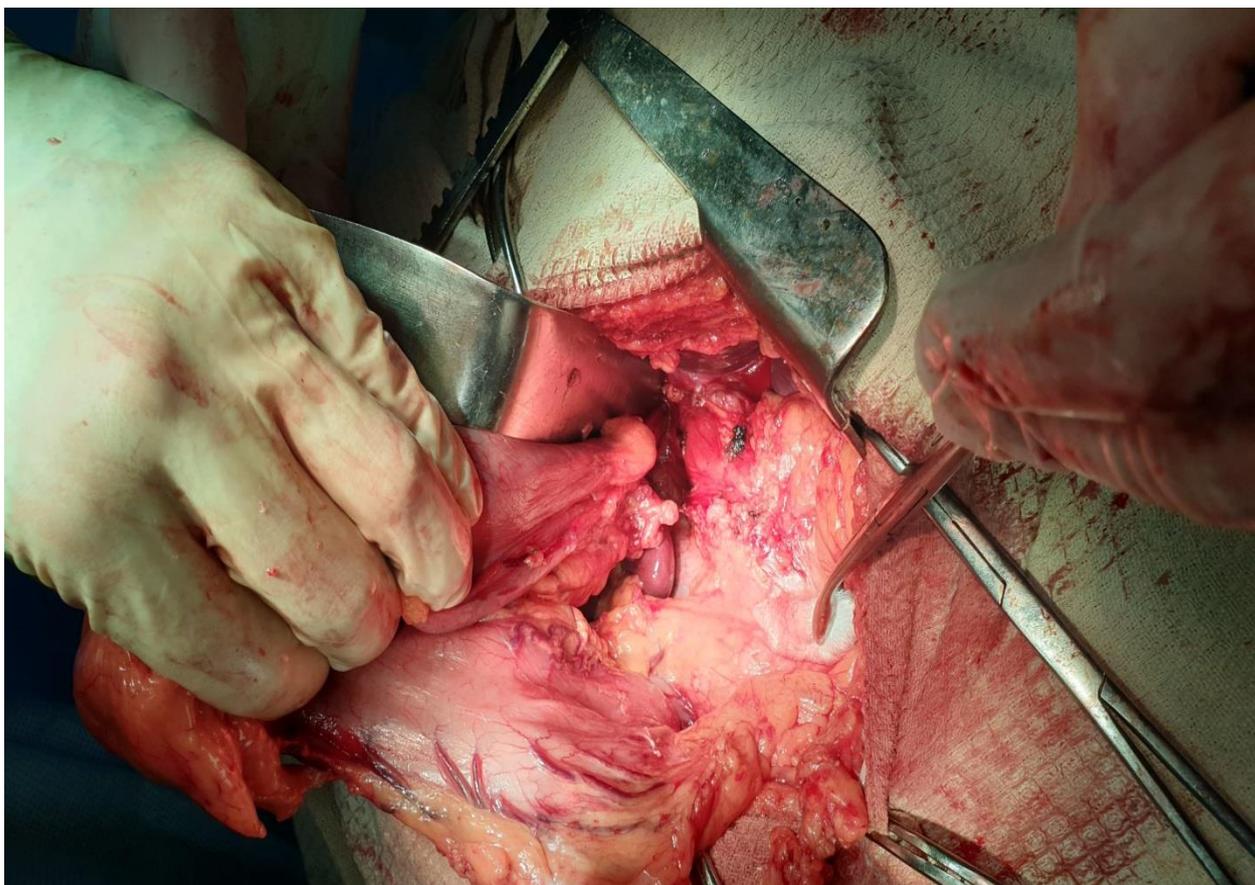
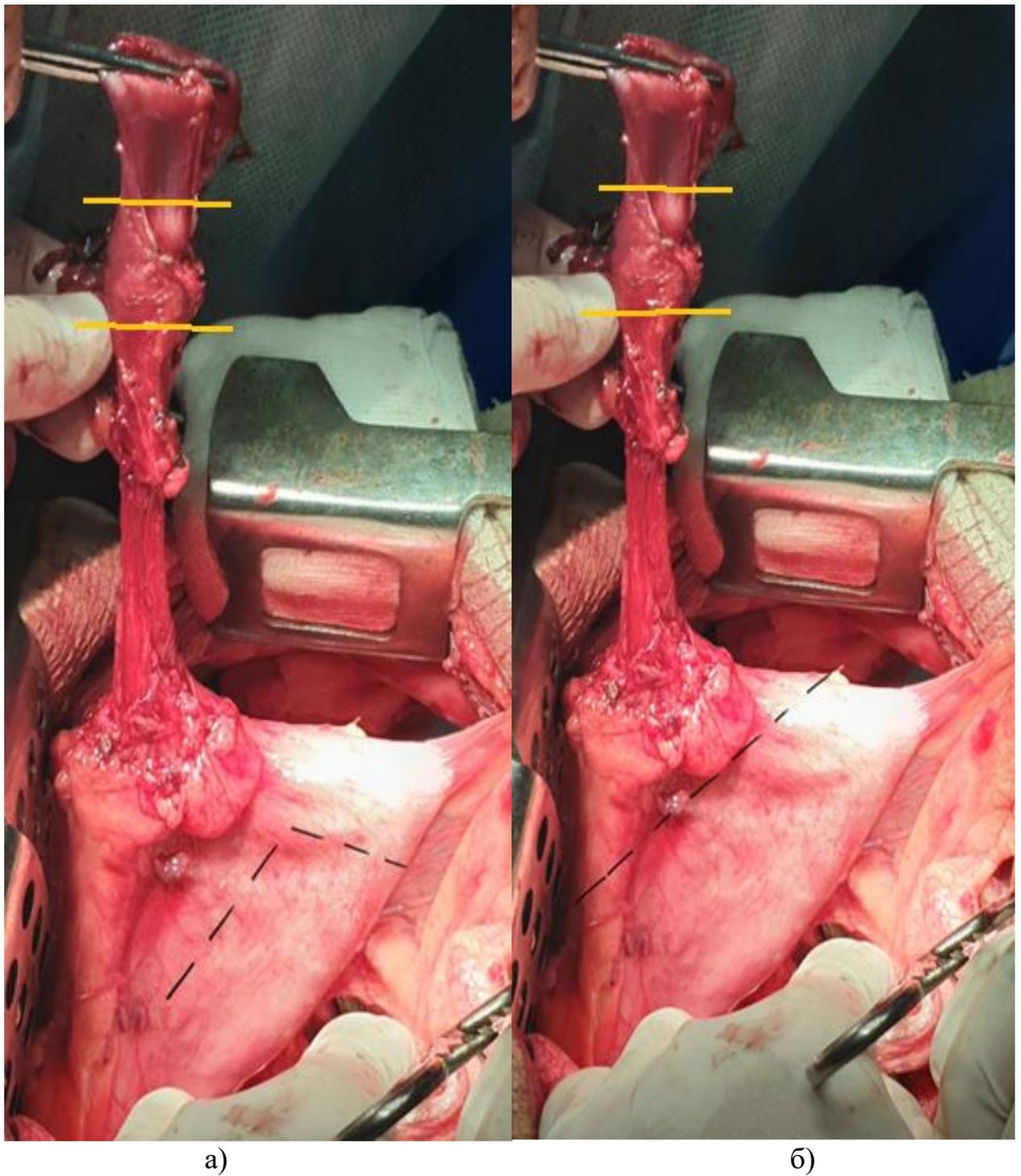


Рисунок 6 – Завершение первого этапа операции - мобилизованный желудок, пальцевое расширение пищеводного отверстия диафрагмы. Брюшную полость послойно ушивают с оставлением контрольного дренажа

Второй этап – поворот пациента на бок, правосторонняя торакотомия по пятому межреберью. Рассекают медиастинальную плевру и перевязывают непарную вену, грудной лимфатический проток. Выделяют пищевод с опухолью. Мобилизация пищевода. При этом следует уделять внимание кровоснабжению сохраняемой части пищевода. Наилучшие условия для этого имеются на уровне дуги аорты. Кроме того, нужно стремиться сохранить ветви блуждающих нервов к воротам легкого. Через пищеводное отверстие диафрагмы мобилизованный желудок извлекают в грудную полость. Пищевод пересекают на уровне кардии и частично резецируя дно желудка отступя на 5 см проксимальнее последней короткой желудочной артерии (рисунок 7, 8). Резецируют вместе с опухолью среднегрудной отдел пищевода отступя от края опухоли на 5 см в проксимальном направлении интраоперационное цитологическое исследование линии резекции проксимальной части пищевода и накладывают пищеводно-желудочный анастомоз (рисунок 9).

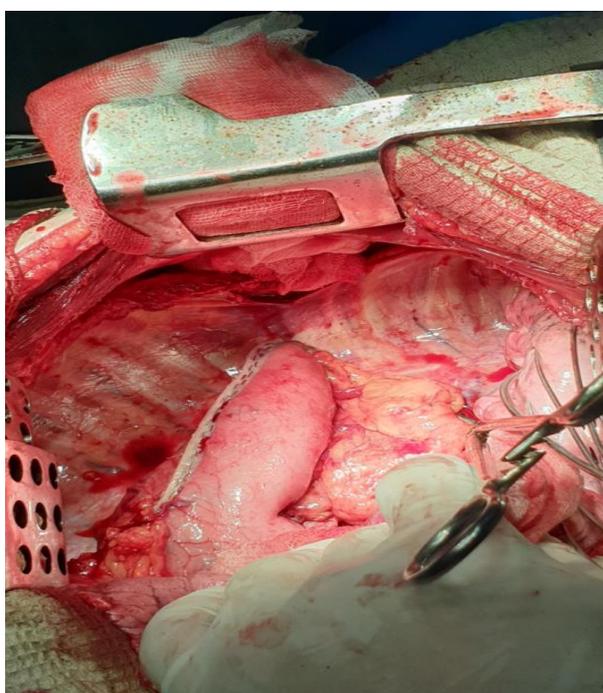


а) – способ пластики – выкраивание желудочной трубки из большой кривизны желудка; б) – способ пластики пищевода «цельным» желудком

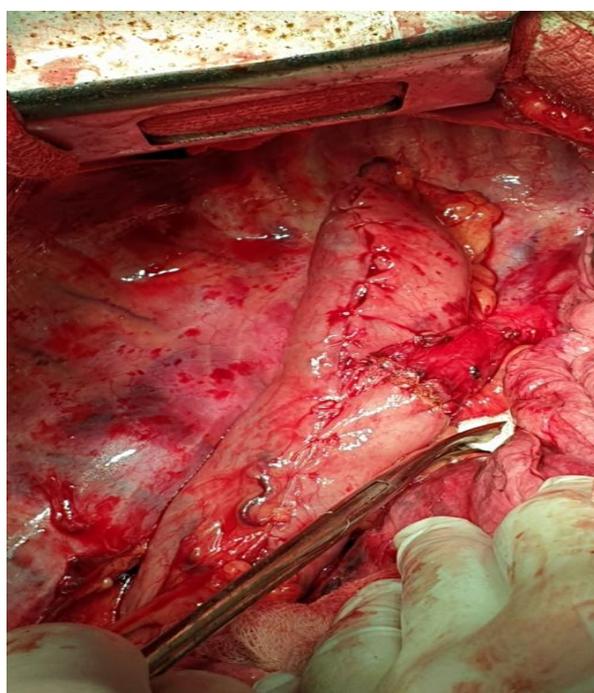
Рисунок 7 – Второй этап операции – способы пластики. Желтой линией показаны границы опухоли



Рисунок 8 – Ушивание линии резекции аппаратом УКЛ 60, далее формирование желудочного трансплантата

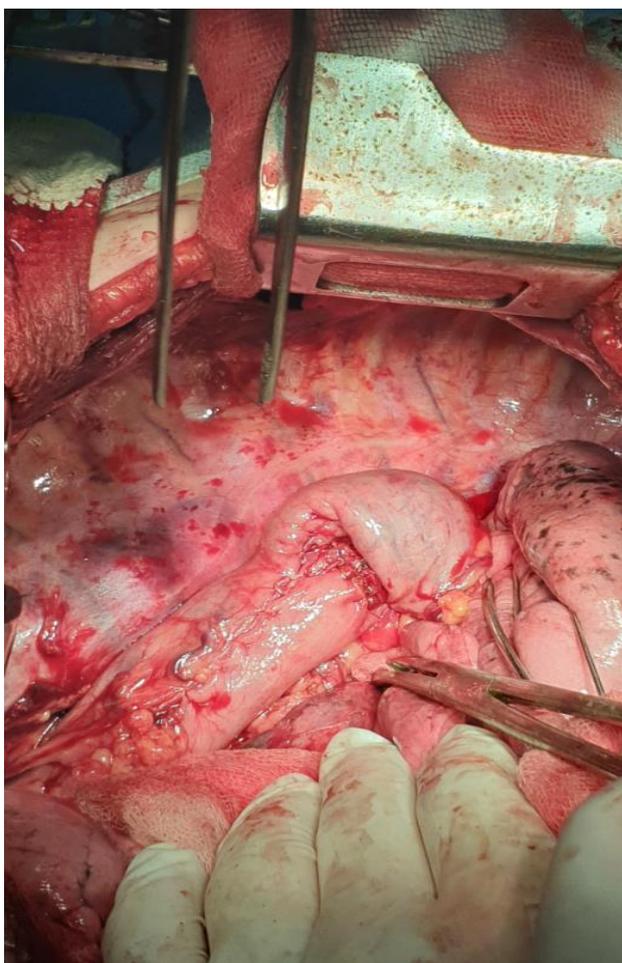


а)



б)

Рисунок 9 – Этап завершения пластики пищевода «цельным» желудком, лист 1



в)



г)

а, б, в – укрывание пищевода желудочным трансплантатом; г – макропрепарат

Рисунок 9, лист 2

Пример клинического случая №1:

Больной К. 54 лет № историй болезни 1559, поступил в торакальное отделение КГП «Областного онкологического диспансера» г.Караганда 15.03.2017г. с жалобами на общую слабость, снижение веса до 10 кг за 2-3 месяца, дисфагию на грубую пищу. Общее состояние относительно удовлетворительное. В легком везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Гемодинамика стабильная. Язык чистый, влажный. Живот не вздут при пальпации мягкий, безболезненный. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания почек «-» с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Из обследования: ФГДС от 01.03.2017г. – язва средней трети пищевода? (взята биопсия). Катаральный эзофагит. Гистологическое заключение за №2973/17 – плоскоклеточная карцинома. Рентгеноскопия пищевода с контрастом от 10.03.2017г. (рисунок 10) – на уровне Th5-6 определяется участок деформации рельефа слизистой на передней и правой боковой стенке протяженностью до 3,0 см. Далее пищевод без особенностей. Кардия смыкается. Желудок без дефектов наполнения и сужения.

Перистальтика активная. УЗИ ОБП от 28.02.2017г. – умеренно выраженные диффузные изменения паренхимы печени. Застой желчи. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Нефроптоз. Регионарные уплотнения и деформация ЧЛС обеих сторон.

Диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода II ст. T2NxM0. Сопутствующий диагноз: Хр. Пиелонефрит, латентное течение. ХПН0.

Операция 17.03.2017г. – I этап. Лапаротомия. Мобилизация желудка с сохранением правых желудочных, и желудочно-сальниковых сосудов. Лимфодиссекция Д-2. Перевязана левая желудочная артерия. Пальцевое расширение пищеводного отверстия диафрагмы, мобилизован пищевод с пересечением правой ножки диафрагмы. Брюшная полость осушена и послойно ушита с оставлением дренажа. II этап. Правосторонняя торакотомия по пятому межреберью. Рассечена медиастинальная плевра, перевязана непарная вена, грудной лимфатический проток. При ревизии опухоль занимает бронхиальный сегмент пищевода до 3,0 см, без прорастания адвентиции. Выполнена мобилизация пищевода с удалением медиастинальных, бронхопульмональных лимфоузлов и пересечением выше опухоли на 5 см с цитологическим экспресс исследованием линии резекции. Цитологическое заключение за № 1575 – по линии резекции опухолевого роста не выявлено. Желудок выведен в плевральную полость. Пищевод пересечен на уровне кардии и частично резецировано дно желудка отступя на 5 см проксимальнее последней короткой желудочной артерии. Сформирован трансплантат из «цельного» желудка. Макропрепарат удален. Сформирован погружной пищеводно-желудочный анастомоз в куполе плевральной полости. Желудочный трансплантат уложен в средостении. Плевральная полость осушена и послойно ушита с оставлением дренажа.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Рентгеноскопия пищевода с контрастом от 24.03.2017г. (рисунок 11) – пищеводно-желудочный анастомоз на уровне Th4 позвонка проходим свободно, экстравазации контраста не выявлено. Эвакуация из желудка свободная. Заключение: анастомоз состоятелен.

Гистологическое заключение за №5780-8: Плоскоклеточная карцинома, без ороговения с инвазией мышечного слоя, mts в 2 лимфоузлы параэзофагеальной группы.

Заключительный диагноз: Рак среднегрудного отдела пищевода IIб ст. T2N1M0.

Больной выписан 29.03.2017г. в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

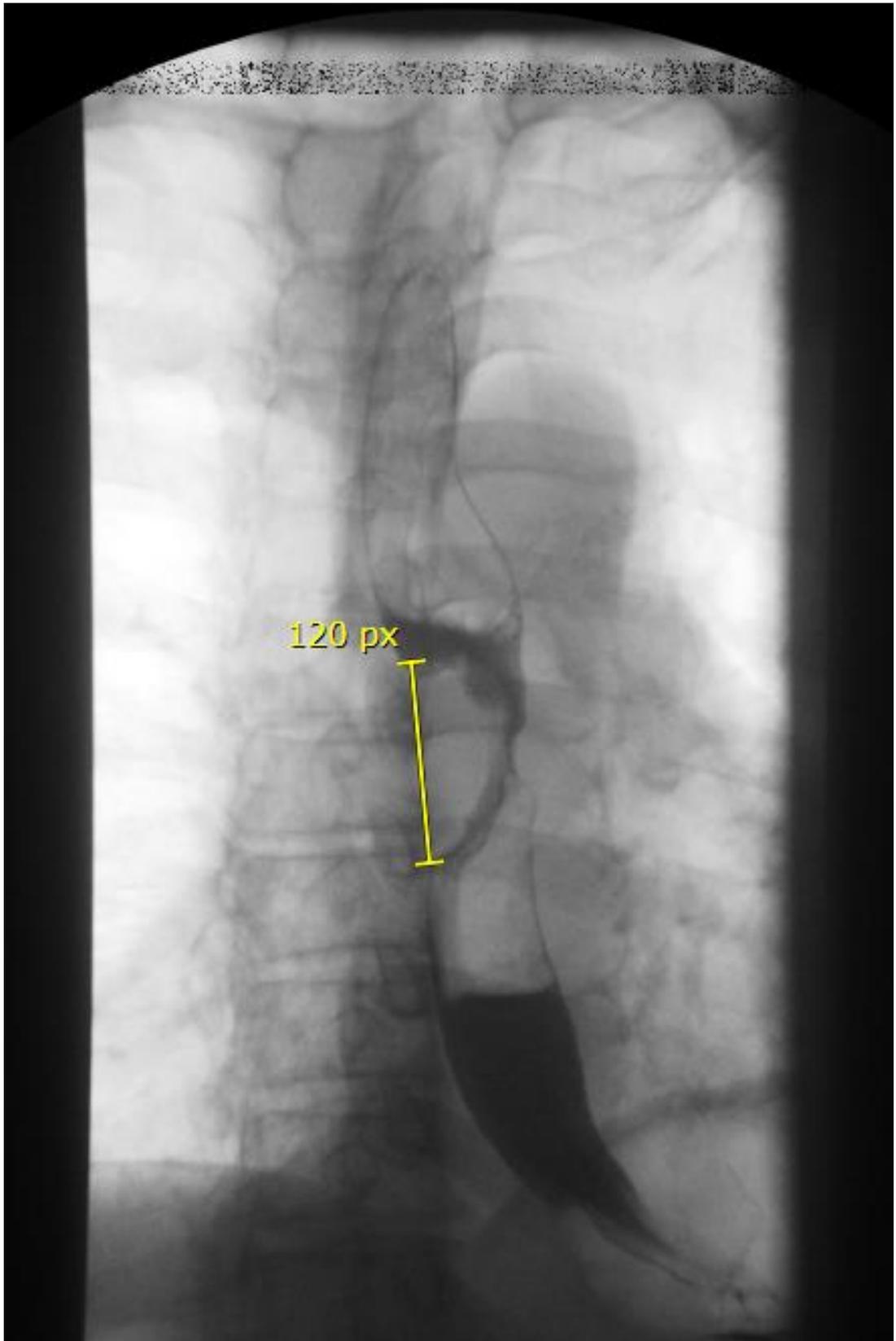


Рисунок 10 – Рентгенография пищевода с контрастированием, до операции.
Протяженность опухоли до 4,0 см

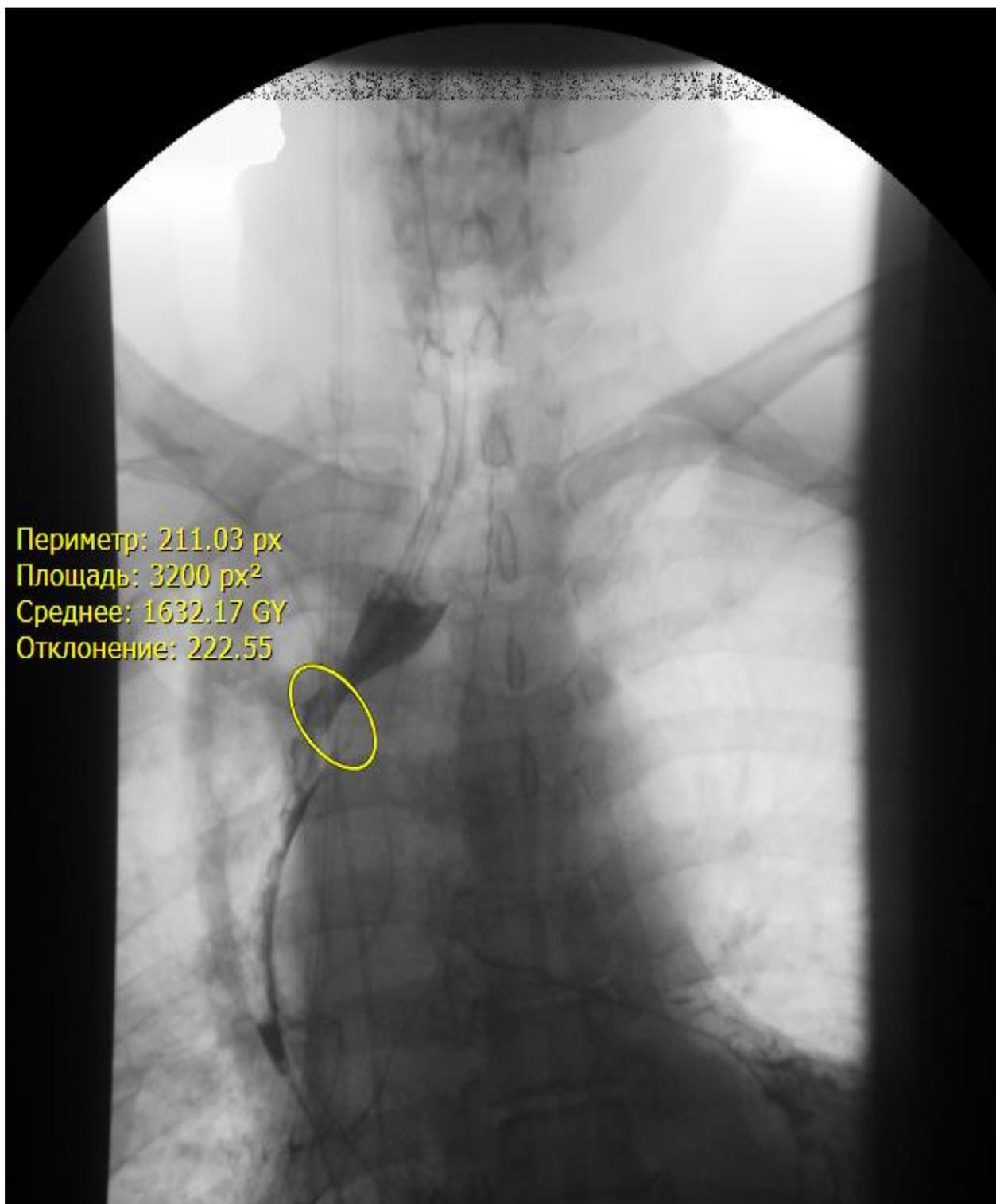


Рисунок 11 – Рентгенография пищевода с контрастированием

5-ые сутки после операции с целью проверки герметичности пищеводного соустья. На 5-ый день послеоперационного периода больному дается пробное питье, поэтому проводится рентген контроль анастомоза.

Заключение: Анастомоз состоятелен.

Нами в Карагандинском онкодиспансере с 2007 по 2011 г.г. выполняли пластику пищевода при операции Льюиса традиционным способом, а с 2012 г.

по настоящее время усовершенствованным методом (таблица 7). В первом периоде (2007-2011г.г.) при традиционной методике пластики пищевода частота недостаточности пищевода составила $5,55 \pm 2,69\%$ (4 случая) и среди всех осложнений $30,76 \pm 5,43\%$ (из 13 осложнений 4), частота некроза трансплантата была $1,38 \pm 1,37\%$ (1 случай), а среди всех осложнений $7,69 \pm 3,13\%$. На втором этапе, когда стали выполнять пластику пищевода по нашей методике, то есть «цельным» желудком, недостаточности пищевода не было отмечено. Некроз трансплантата был в одном случае $2,43 \pm 2,40\%$, так же как при традиционной пластике, частота возникновения некроза трансплантата статистически не различаются ($p > 0,05$).

Таблица 7 – Частота недостаточности пищевода в зависимости способа пластики пищевода при операции Льюиса

Годы операций	Всего операций	Всего осложнений	Послеоперационные осложнения				Летальность
			НПС*	Некроз	Сердечно-легочные	Кровотечения	
**	72	12	4	1	6	1	7
2007-2011	$63,71 \pm 3,84\%$	$16,67 \pm 4,39\%$	$5,55 \pm 2,69\%$	$1,38 \pm 1,37\%$	$8,38 \pm 3,25\%$	$1,38 \pm 1,37\%$	$9,72 \pm 3,49\%$
***	98	6	-	1	4	1	2
2012-2016	$36,28 \pm 4,52\%$	$6,12 \pm 3,63\%$		$2,43 \pm 2,40\%$	$9,75 \pm 4,63\%$	$2,43 \pm 2,40\%$	$4,87 \pm 3,36\%$
Итого	170	18	4	2	10	2	9
		$10,58 \pm 2,35\%$	$2,35 \pm 1,16\%$	$1,17 \pm 0,82\%$	$5,88 \pm 1,8\%$	$1,17 \pm 0,82\%$	$5,29 \pm 1,71\%$
<p>* – недостаточность пищевода</p> <p>** – 2007-2011г.г. – проводили пластику пищевода - выкраивание желудочной трубки из большой кривизны желудка</p> <p>*** – 2012-2016г.г. – проводили пластику пищевода «цельным» желудком</p>							

Частота недостаточности пищевода за период 2007-2011 г.г. была высокой и среди всех причин летальности и достигала $33,33 \pm 14,21\%$ (4 случая из 12 осложнений). Послеоперационной летальности от недостаточности пищевода при пластике пищевода «цельным» желудком не наблюдалось. Однако некроз трансплантата был отмечен независимо от способа пластики пищевода, что скорее всего связано с индивидуальными особенностями кровоснабжения пищевода пациента и тем, что в обоих случаях

проводилась неoadьювантная лучевая терапия в дозе 40 Гр. Среди всех послеоперационных осложнений преобладали сердечно-легочные, которые составляли $55,55 \pm 12,05\%$. Тогда как, недостаточность пищевода не превышала $22,22 \pm 10,08\%$, ($p < 0,05$). Некроз трансплантата и кровотечения составили соответственно $11,11 \pm 7,62\%$, ($p < 0,05$). Причиной высокой частоты сердечно-легочных осложнений является пожилой возраст пациентов (37,97%) и практически все имели сопутствующие заболевания (99,18%).

Таким образом, пластика пищевода «цельным» желудком способствует лучшему заживлению и регенерации пищевода, чем при традиционной методике, т.е. выкраиванием «трубки» из большой кривизны.

Пример клинического случая №2:

Больной Д. 64 года № историй болезни 1859, поступил в торакальное отделение КГП «Областного онкологического диспансера» г.Караганда 16.01.2017г. с жалобами на дисфагию при приеме грубой пищи, потеря аппетита.

Из анамнеза: Считает себя больным в течении нескольких месяцев, когда появились жалобы. В динамике прогрессирование дисфагии. Направлен к онкологу. Из обследования: ФГДС – инфильтративная опухоль средней трети пищевода (взята биопсия). Гистологическое заключение за №1873/17 – плоскоклеточная карцинома, без ороговения. Рентгеноскопия пищевода с контрастированием (рисунок 12) – При R-скопии пищевода, желудка акт глотания не нарушен, пищевод проходим для бариевой взвеси. На уровне 7-9 грудных позвонков определяется циркулярный дефект наполнения с четким, изъеденным контуром, протяженностью около 4,0 см. Кардия смыкается, газовый пузырь без особенностей. Складки слизистой, прослеживаются во всех отделах. Перистальтика прослеживается, антральный отдел, ЛДПК, ДПК без особенностей. Эвакуация контраста своевременна. Дуоденальное окно не расширено. Заключение: R-картина язвенно-инфильтративного C-r средне-нижне грудного отдела пищевода. На основании клинико-инструментальных данных выставлен диагноз:

Язвенно-инфильтративный рак среднегрудного отдела пищевода II ст. T3NxM0.

Сопутствующий диагноз: ИБС, СН, ФК0, АГ 2ст. Риск 2.

Решением мультидисциплинарной группы – на первом этапе проведения предоперационного курса ЛТ (СОД 40Гр), на втором этапе проведения операции, в объеме – субтотальной резекции пищевода с лимфодиссекцией.

Находился на стационарном лечении во 2-ом радиологическом отделении. В плане лучевого лечения пациентке проведен предоперационный курс 3D-CRT на область опухоли пищевода, параэзофагеальной клетчатки, регионарные л/у традиционным фракционированием с РОД 2 Гр. СОД 40 Гр. Лучевое лечение перенес удовлетворительно. Общих(гематологических) и местных лучевых реакций нет. Получил общеукрепляющую, гастропротективную терапию с положительным эффектом. По результату рентгеноскопии пищевода (рисунок

13) отмечается умеренно-положительная динамика в виде уменьшения размеров образования с 4,0 см до 2,5 см.

Согласно плану лечения, проведено оперативное лечение

Операция 17.01.2017г. – I этап. Лапаротомия. Мобилизация желудка с сохранением правых желудочных, и желудочно-сальниковых сосудов. Лимфодиссекция Д-2. Перевязана левая желудочная артерия. Пальцевое расширение пищеводного отверстия диафрагмы, мобилизован пищевод с пересечением правой ножки диафрагмы. Брюшная полость осушена и послойно ушита с оставлением дренажа.

II этап. Правосторонняя торакотомия по пятому межреберью. Рассечена медиастинальная плевра, перевязана непарная вена, грудной лимфатический проток. При ревизии опухоль занимает бронхиальный сегмент пищевода до 3,0 см, с признаками прорастания в адвентицию. Выполнена мобилизация пищевода с удалением медиастинальных, бронхопульмональных лимфоузлов и пересечением выше опухоли на 5 см с цитологическим экспресс исследованием линии резекции. Цитологическое заключение за № 2413 – по линии резекции отмечается опухолевый рост. В связи с чем выполнена ререзекция проксимальной части пищевода еще на 3,0 см (итого 8,0 см от проксимального края пищевода). При исследовании линии резекции – клеток злокачественного роста не найдено. Желудок выведен в плевральную полость. Пищевод пересечен на уровне кардии и частично резецировано дно желудка отступя на 5 см проксимальнее последней короткой желудочной артерии. Сформирован трансплантат из «цельного» желудка. Макропрепарат удален. Сформирован погружной пищеводно-желудочный анастомоз в куполе плевральной полости. Желудочный трансплантат уложен в средостении. Плевральная полость осушена и послойно ушита с оставлением дренажа.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Рентгеноскопия пищевода с контрастом от 24.01.2017г. (рисунок 14) – пищеводно-желудочный анастомоз на уровне Th4 позвонка проходим свободно, экстравазации контраста не выявлено. Эвакуация из желудка свободная. Заключение: анастомоз состоятелен.

Гистологическое заключение за №4019-17: Плоскоклеточная карцинома, без ороговения с инвазией адвентиции, створение л/у не нарушено.

Заключительный диагноз: Язвенно-инфильтративный рак среднегрудного отдела пищевода II ст. T3N0M0. Состояние после комбинированного лечения (ЛТ + операция).

Больной выписан 29.01.2017г. в удовлетворительном состоянии с рекомендациями.

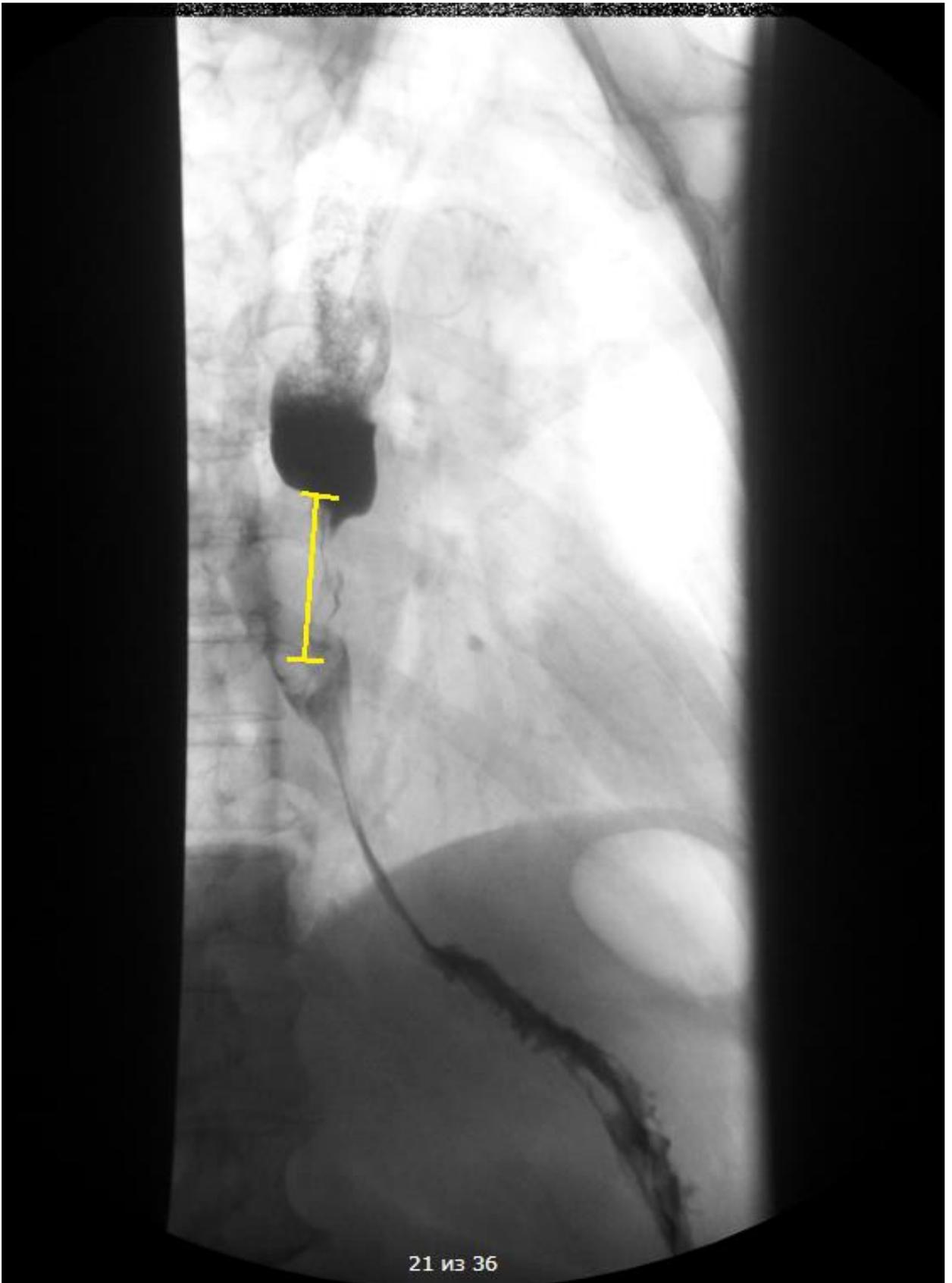


Рисунок 12 – Рентгеноскопия пищевода с контрастированием до начало лечения

Заключение: Р-картина инфильтративного рака среднегрудного отдела пищевода с протяжённостью около 4,0 см.



Рисунок 13 – Рентгеноскопии пищевода с контрастированием после предоперационного курса лучевой терапии, СОД 40Гр

Заключение: R-картина инфильтративного С-г среднегрудного отдела пищевода с протяженностью около 2,5 см. Умеренно-положительная динамика после лучевой терапии.

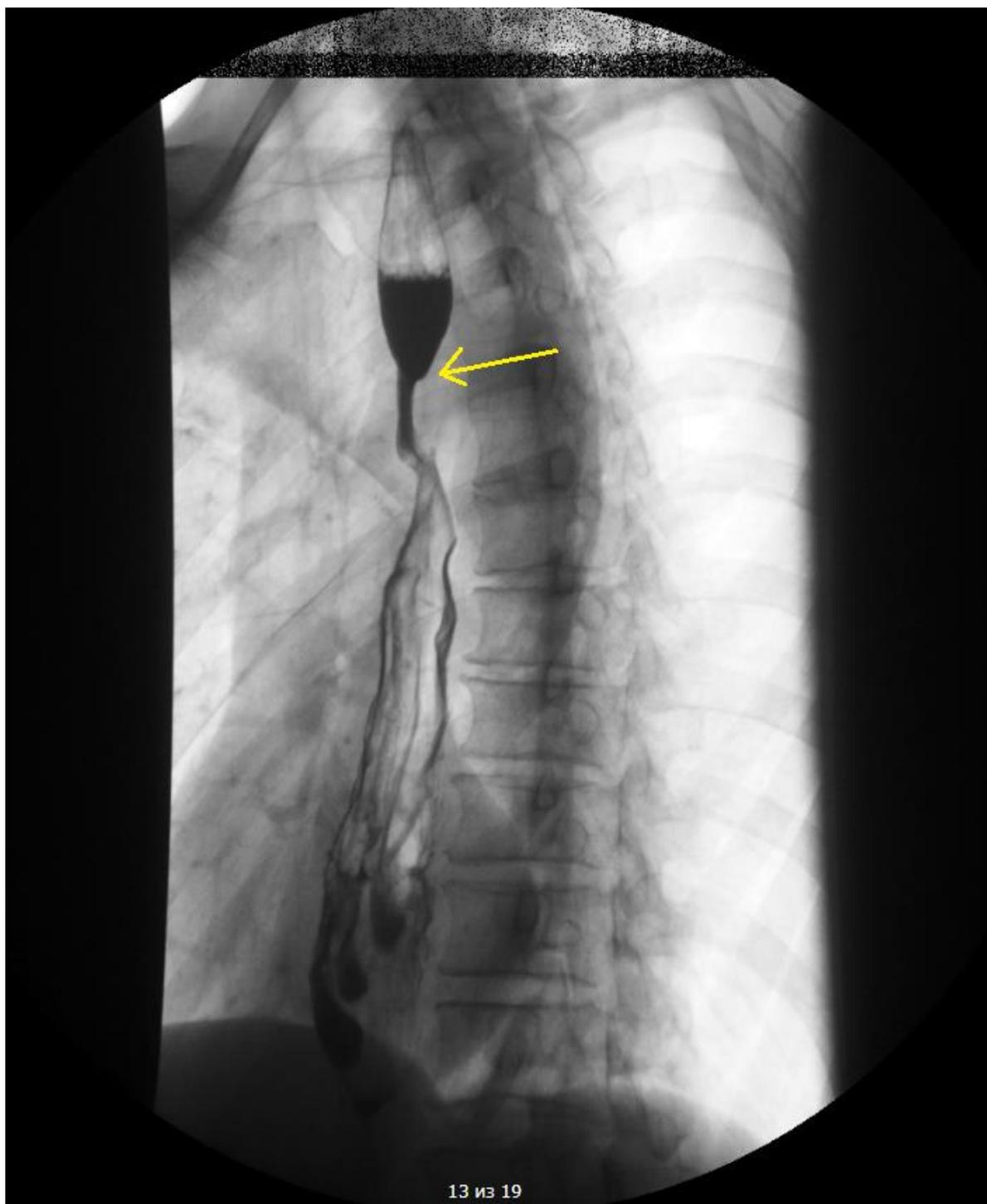


Рисунок 14 – Рентгеноскопии пищевода с контрастированием после комбинированного лечения (неoadъювантна лучевая терапия, СОД 40Гр. + операция)

Заключение: пищеводно-желудочный анастомоз с чётким, ровным контуром. Культия желудка расправлена, без видимых дефектов наполнения. Видимых затёков контраста не выявлено. Анастомоз состоятелен.

3.2 Непосредственные результаты лучевой терапии рак грудного отдела пищевода

Радиотерапия была проведена $41,53 \pm 3,99\%$ (152) пациентам, у которых был верифицирован морфологический диагноз плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения. В основном это были пациенты с инфильтративной и смешанной формами рака, которые имели выраженную сопутствующую патологию $71,05 \pm 3,64\%$ (108), у $17,76 \pm 3,09\%$ (27) дефицит массы 20 кг и более, дисфагию III – IV степени и $11,18 \pm 2,55\%$ (17) отказались от лечения. 27 пациентам раком пищевода, у которых была выраженная дисфагия, проходила только жидкая пища или жидкость была наложена гастростома. Учитывая тяжесть исходного состояния, этим пациентам была наложена эндоскопическая гастростома. Нами была усовершенствована существующая методика эндоскопической гастростомии [114].

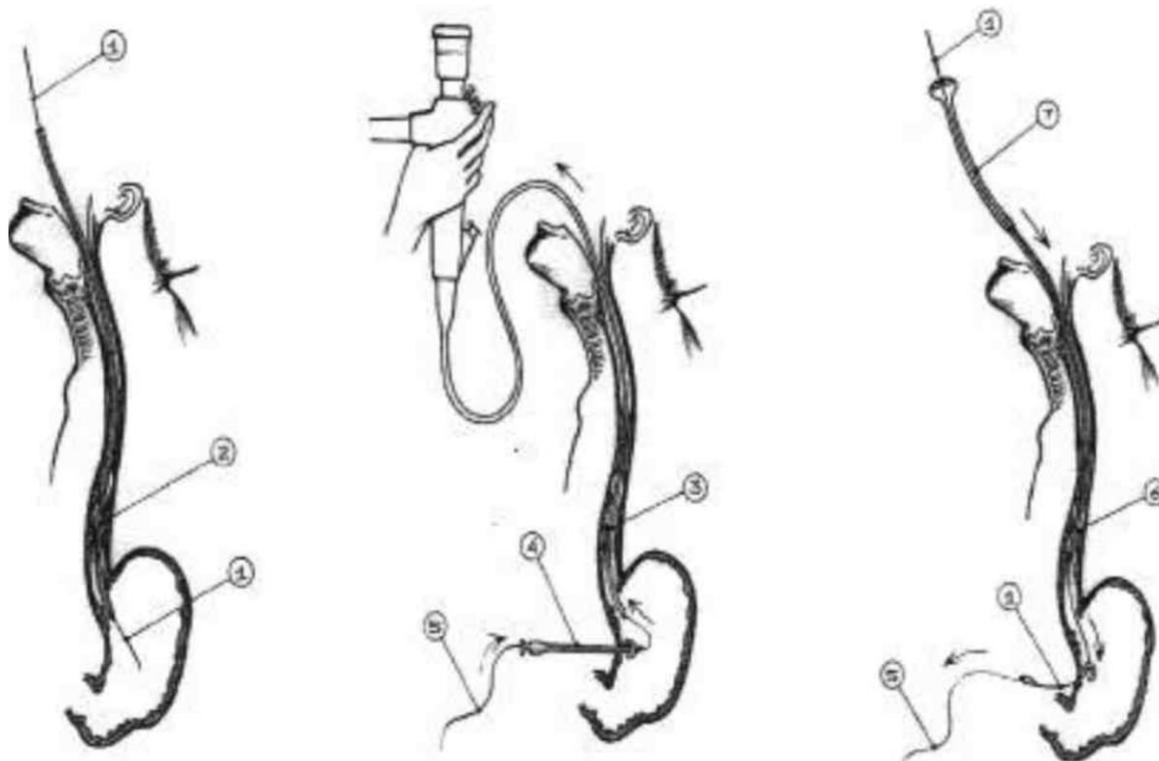
Суть метода заключается в следующем (Интеллектуальная собственность № 1797 от 01.06.2018г. «Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени», авторы: Ким И.С., Оразбаев Б.А., Букенов А.М., Муратбеков М.Н.) [115].

Данное исследование проведено в инициативном порядке кафедры онкологии КГМУ на базе эндоскопического отделения Карагандинского областного онкодиспансера.

Клинические исследования проводилось в соответствии с этическими принципами, базирующиеся на Хельсинской Декларации и в соответствии с требованиями GCP и действующим законодательством.

Прототипом для усовершенствования эндоскопической гастростомии послужил способ Жураева Ш.Ш [106, р. 27-31] (рисунок 15). Описанный метод наложения гастростомы нам показался простым и доступным, не требующим дорогостоящего оборудования. Автор в полость желудка через рот проводит проводник с атравматичным пружинным наконечником, при этом использует металлическую струну собственной разработки с наличием пружинного наконечника. По проведенной струне проводит бужирование пищевода для восстановления его проходимости, через разбужированный пищевод в полость желудка эндоскоп, через который раздували в полость желудка с целью приближение стенки желудка к передней брюшной стенки. При просвечивании стенки желудка эндоскопом под местной анестезией производили пункцию, затем проводили шелковую нить, которую захватывали щипцами эндоскопа и после чего нить извлекали через желудок, пищевод и ротовую полость наружу. Через нить автор проводил металлическую струну-проводник, по проведенной струне проводит буж-проводник (30Fr) на конце, которого фиксировали гастростомическую трубку (катетер Петцера). Конец бужа – проводника по струне подводит к ране передней брюшной стенки, рассекают кожу над

пальпируемым концом бужа до соответствия диаметра бужа, буж-проводник извлекается, а за ним выводят наружу и катетер Петцера подтягивают катетер, чтобы катетер со «шляпкой» плотно притянулся к передней брюшной стенке для герметичности. Затем буж удаляется и фиксируется к коже 3-4 узловыми швами.



1 – струна-проводник; 2 – полый пластиковый буж; 3 – эндоскоп; 4 – пункционная игла с мандреном; 5 - нить; 6 - буж-проводник; 7 - гастростомическая трубка

Рисунок 15 – Эндоскопическая гастростомия по методу Жураева Ш.Ш

Судя по описанию Жураева Ш.Ш методика казалась бы проста, однако практически выполнить данную методику крайне сложно. Особенно, оказалось затруднительно проведение нити через пункционную иглу и захват ее щипцами в просвете желудка (при дыхании отмечается постоянное смещение желудка, перистальтика усиливается).

Поэтому решено данную методику усовершенствовать. Перед операцией производили заготовку устанавливаемого катетера. Для этого по методике Жураева Ш.Ш. катетер Пецера 36 френчей соединяли с бужем 30 Френчей. В нашем случае использовались гибкие бужи фирмы EndoFlex (рисунки 16, 17). После заготовки, проводили обработку и стерилизацию.



Рисунок 16 – Набор бужей и катетер Пещера (36 Фр и буж 30 Фр.)



Рисунок 17 – Место соединения бужа 30 Фр. и катетера Петцера 36 Фр

На первом этапе эндоскопической гастростомии проводили бужирование опухоли (использовали бужи различных размеров, диаметром до 40-42 Френчей). Затем с помощью гастроскопа максимально раздували желудок и

после того, как стенка желудка прилегала к передней брюшной стенке, при просвечивании стенки желудка и брюшной стенки определяли наиболее оптимальную точку для наложения гастростомы (рисунок 18). Под местной анестезией рассекали кожу до собственной фасции прямой мышцы живота, производи прокол стенки желудка иглой с мандреном, размером 18-20G. Через просвет пункционной иглы в просвет желудка заводили диагностический нитиноловый проводник размером 0,035 Дюйма, длиной 3-4 метра (рисунок 19). В просвете желудка через гастроскоп захватывали кончик проводника щипцами для биопсии или с помощью эндоскопической петли для полипэктомии (рисунок 20). Извлекали гастроскоп вместе с проводником. Натягивали проводник, таким образом, чтобы проксимальный конец проводника выведенный через рот и дистальный конец, выведенный на переднюю брюшную стенку находились в одной геометрической плоскости, для снижения сопротивления при проведении бужа-катетера. По установленному проводнику устанавливали буж катетер, по такому же принципу как ранее предложил Жураев Ш.Ш. Отверстие в стенке желудка расширяли, чтобы прошел кончик бужа и катетер, прикрепленный к бужу. Через рану захватывали кончик бужа и выводили буж-катетер на переднюю брюшную стенку. Затем под эндоскопическим контролем, двумя узловыми швами фиксировали к коже передней брюшной стенке проведенный катетер Пеццера, таким образом, чтобы «шляпка» катетера плотно прилегала к слизистой стенки желудка (рисунок 21) При отсутствии осложнения кормление через стому начинали со 2-го дня.

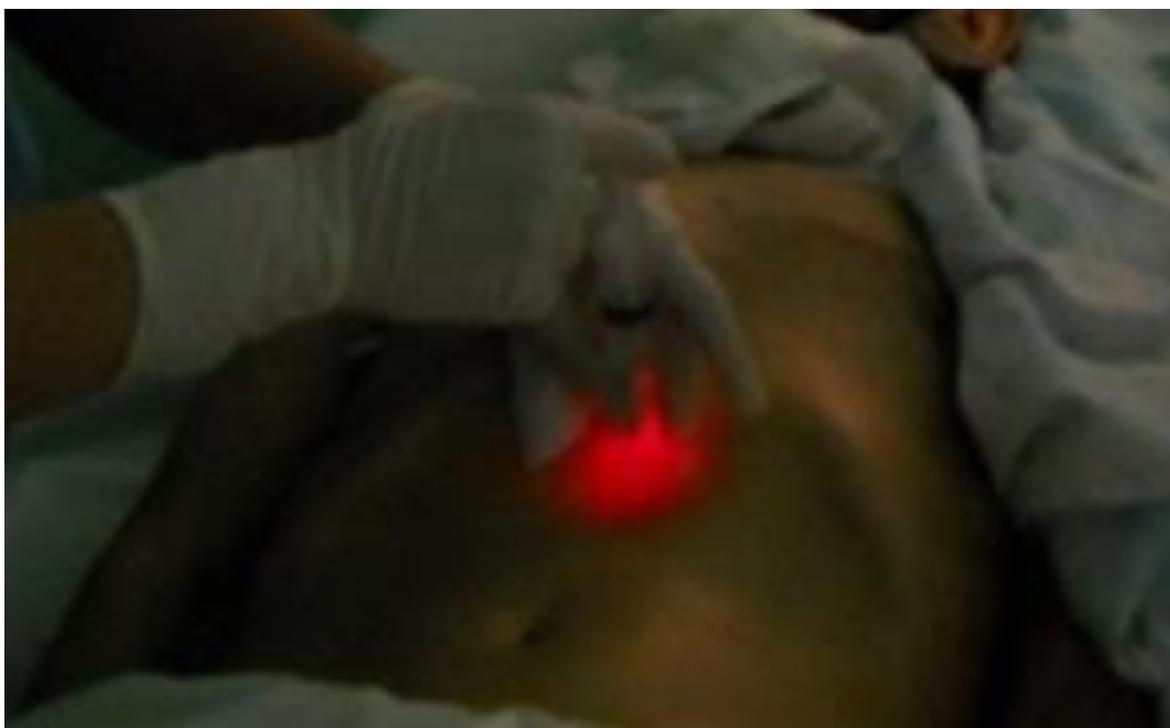


Рисунок 18 – Пункция передней брюшной стенки под контролем гастроскопа



Рисунок 19 – Введение проводника через пункционную 18G иглу в желудок

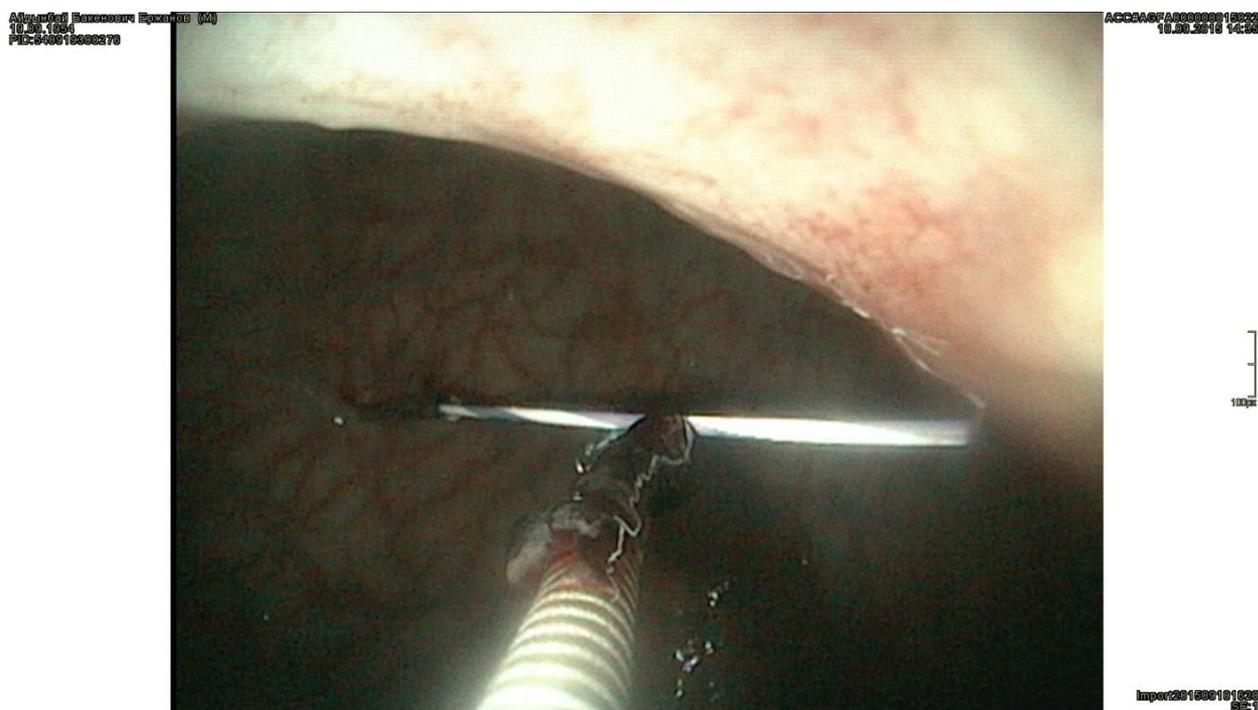


Рисунок 20 – Захват проводника в полости желудка и выведение его через рот



Рисунок 21 – Контрольный осмотр после установки гастростомы при гастроскопии

После стабилизации состояния и адекватного питания всем 25 пациентам была проведена радиотерапия. Оценка непосредственных результатов после лучевой терапии проводилась по клиническим данным.

Из 140 больных с дисфагией, улучшения проходимости отметили $94,29 \pm 2,17$ (132), у $60 \pm 4,14$ % (84) стабилизация процесса. Купировались боли за грудиной у $97,88 \pm 1,23$ % (137), исчезла саливация - $62,14 \pm 5,20$ % (87).

В целом следует отметить, что радиотерапия плоскоклеточного рака грудного отдела пищевода носит паллиативный характер и не дает стойкого результата. Основным радикальным методом лечения рака грудного отдела пищевода является хирургический.

Клинический случай

Больная В. 1954 г.р. история болезни № 437.

Состоит на «Д» учете с 2016 года в КГП «ООД» с диагнозом: Рак шейного отдела пищевода III ст. T3NxMo. Субкомпенсированный стеноз пищевода.

Из анамнеза: Считает себя больной в течении нескольких месяцев, когда появились жалобы на дисфагию при приеме грубой пищи. Своевременно за медицинской помощью не обращалась. В динамике отмечает прогрессирования дисфагии. Обратилась по месту жительства терапевту. Обследована и направлена в ООД. Диагноз верифицирован рентгенологически (рисунок 22), эндоскопически и морфологически. Гистологическое заключение № 9969 от 08.12.16г - плоскоклеточный рак, без ороговения. По данным рентгеноскопии пищевода с контрастированием (рисунок 22) – рентген признаки рака шейного отдела пищевода. Протяженность опухоли около 5,0 см. Субкомпенсированный

стеноз пищевода. С целью адекватного полноценного питания и проведения радикального курса лучевой терапии – рекомендовано наложение гастростомы.

24.01.2017 года под внутривенным наркозом была наложена эндоскопическая гастростома по нашей методике. Кормление начато через 2 дня, вокруг гастростомы сухо, чисто, без признаков воспаления. Питание через гастростому усваивает. В дальнейшем, находилась на стационарном лечении в КГП «ООД» во 2-ом радиологическом отделении. Получила радикальный курс лучевой терапии. В динамике, клинически и рентгенологически отмечается стабилизация процесса. Выписана с рекомендациями.

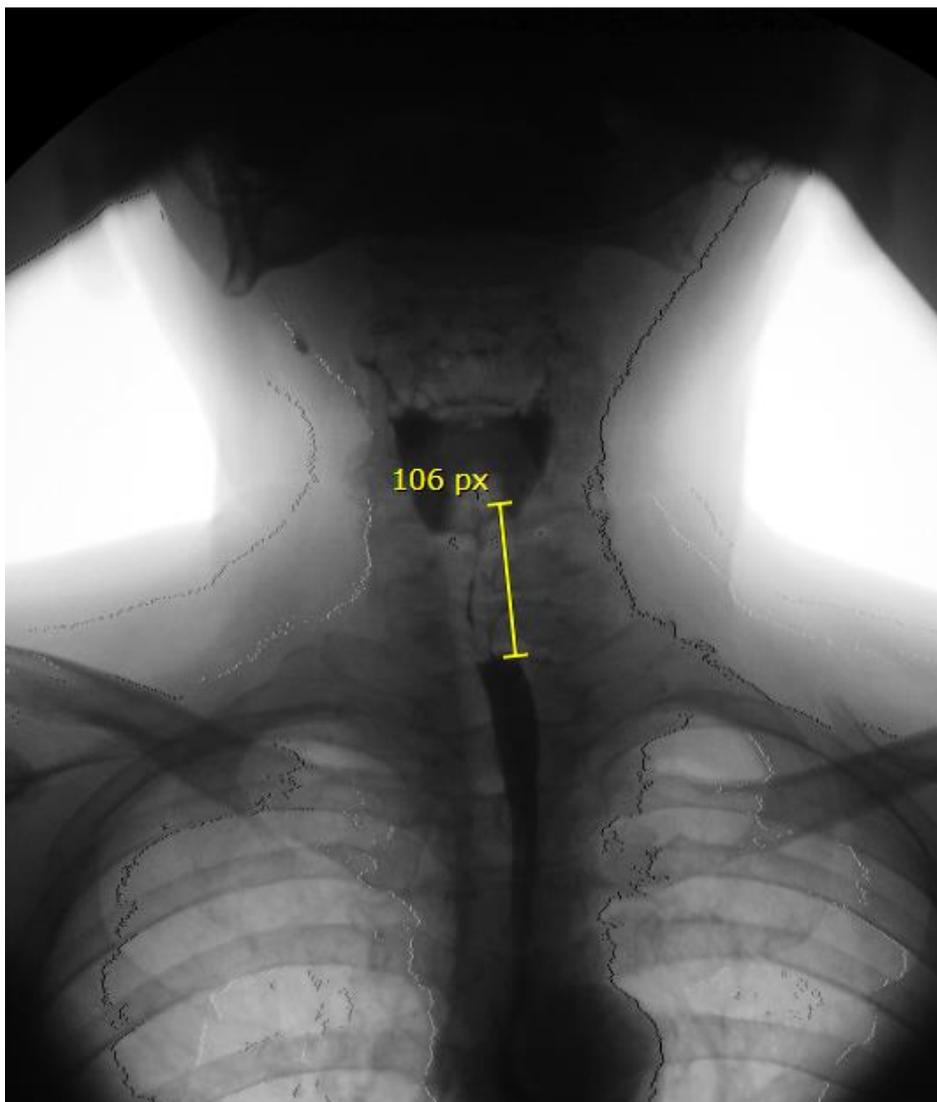


Рисунок 22 – Фасный снимок, пациент В

Рентген картина инфильтративного рака шейного отдела пищевода. Субкомпенсированный стеноз. Протяженность опухоли около 5,0 см.

3.3 Отдаленные результаты лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости от способа лечения

Анализ общей выживаемости больных раком грудного отдела пищевода показал, что локализация опухоли, национальность пациента, мест жительства не оказывает значительного влияния на продолжительность жизни.

Из общего анализа продолжительности жизни исключены 45 (12,29±1,71%) пациентов, которым на 01.01.2019г. после лечения сроки наблюдения составили менее 3-х лет, всего анализированы 321 (87,7±1,7) случаев (таблица 8).

Таблица 8 – Общая продолжительность жизни больных раком пищевода после радикального лечения

Группы	Количество наблюдаемых пациентов	Продолжительность жизни	
		3х летняя выживаемость	5ти летняя выживаемость
1 группа	147	67 (45,58 ± 4,1 %)	38 (25,85 ± 3,61 %)
2 группа	140	31 (22,14 ± 3,68 %)	13(9,28 ± 2,45 %)
3 группа	34	11 (32,35 ± 8,02 %)	4 (11,76% ± 5,52%)
Итого	321	109 (33,96 ± 2,64 %)	55 (17,13 ± 2,1%)

Анализ кумулятивной выживаемости показал, что (рисунок 23) наилучшая 5-летняя выживаемость оказалась среди больных 1-ой группы, которая составила 25,85% (из 147 пролеченных, 5 лет прожили 38). Медиана выживаемости равна 24 месяцам.

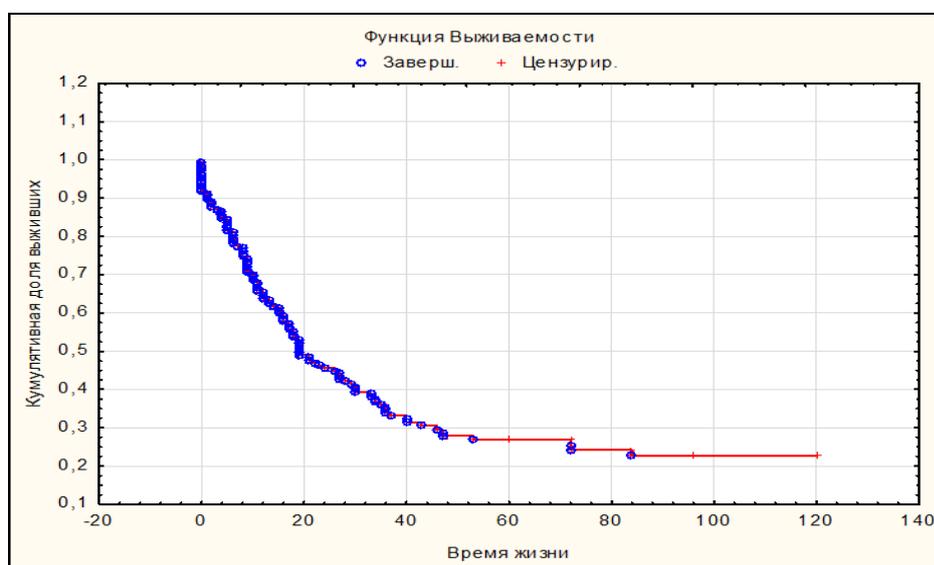


Рисунок 23 – Продолжительность жизни при хирургическом методе лечения

1 группа. Хирургическое лечение

25' процентиль (нижн.квартиль) 83,49671

50' процентиль (медиана) 24,00000

75' процентиль (верх. квартал) 9,00000

Во второй группе (рисунок 24) 5-летняя выживаемость достоверно не превысила 9,28% (из 140 леченных, 5 лет выжили 13). 25 процентов пролеченных переживают всего 24,5 месяцев. Медиана равна 9-ти месяцам.

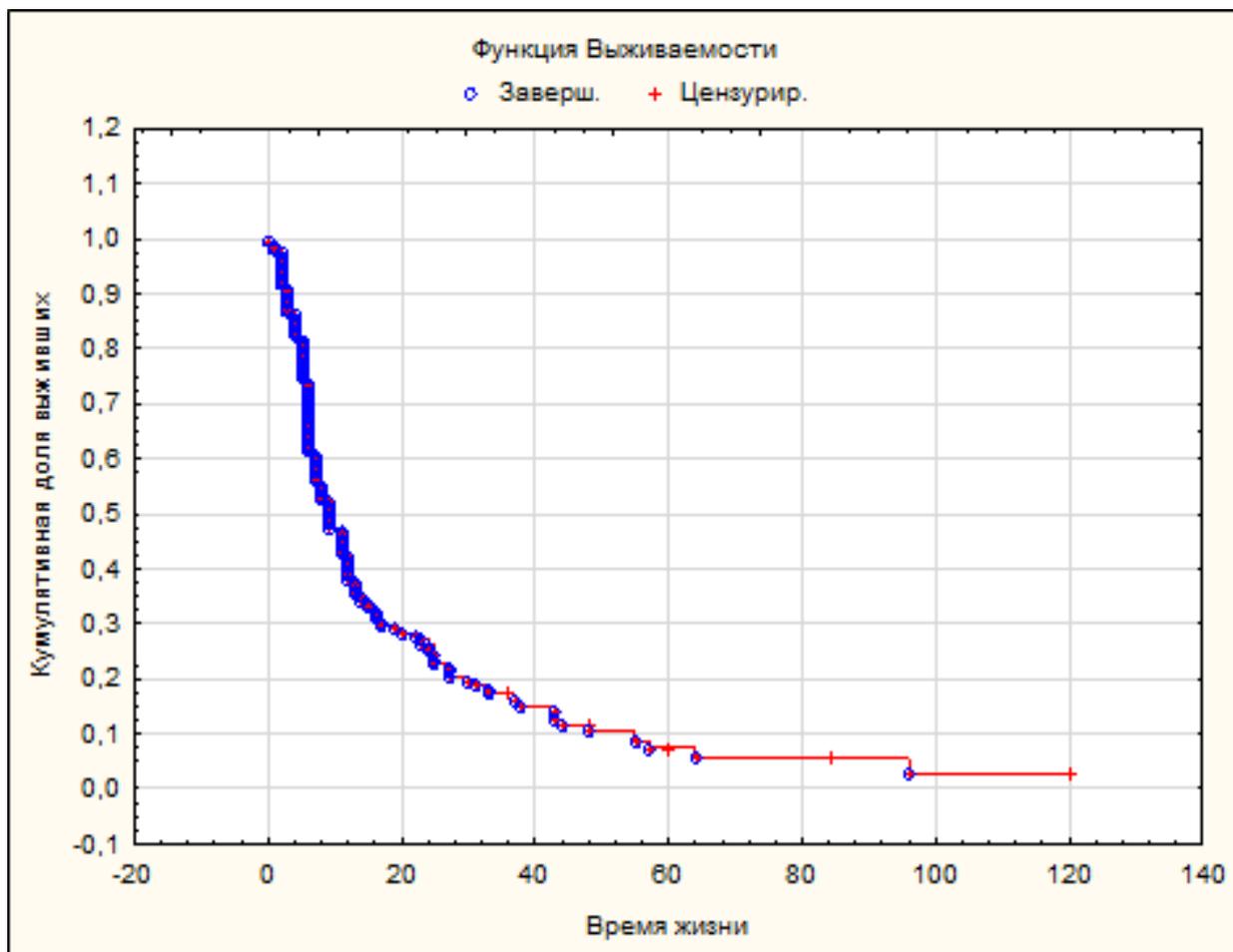


Рисунок 24 – Продолжительность жизни при радиологическом методе лечения

2 группа. Радиологическое лечение

25' процентиль (нижн.квартиль) 24,49671

50' процентиль (медиана) 9,00000

75' процентиль (верх. квартал) 5,00000

Анализ кумулятивной выживаемости 2-ой группы (радикальный курс лучевой терапии). Медиана выживаемости составляет 9 месяцев.

При комбинированном лечении (3 группа) 5-летняя выживаемость не превысила 11,76% (из 34 леченных, 5 лет выжили всего 4) медиана выживаемости не превысила 19-ти месяцев. 25 процентов пролеченных переживают всего 36,5 месяцев (рисунок 25).

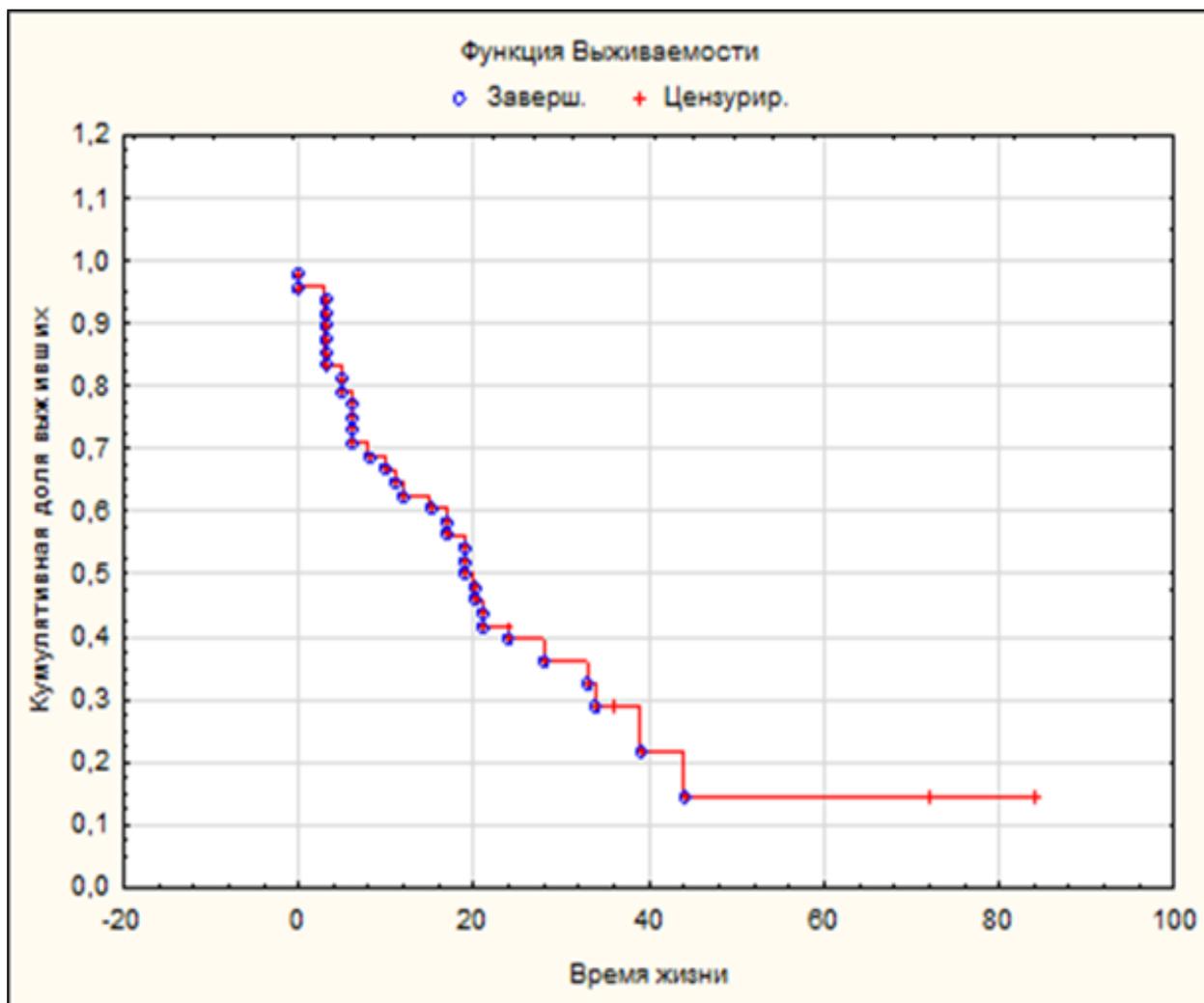


Рисунок 25 – Продолжительность жизни при комбинированном (ЛТ + операция) лечении

3 - Комбинированное (ЛТ + операция) лечения

25' перцентиль (нижн.квартиль) 36,49671

50' перцентиль (медиана) 19,00000

75' перцентиль (верх. квартиль) 6,00000

Анализ кумулятивной выживаемости 3-ей группы (комбинированное лечение, т.е. предоперационная лучевая терапия, СОД 40Г. + хирургическое лечение).

Медиана выживаемости составляет 9 месяцев.

Попарно сравнительный анализ показан на следующих рисунках (рисунок 26-28):

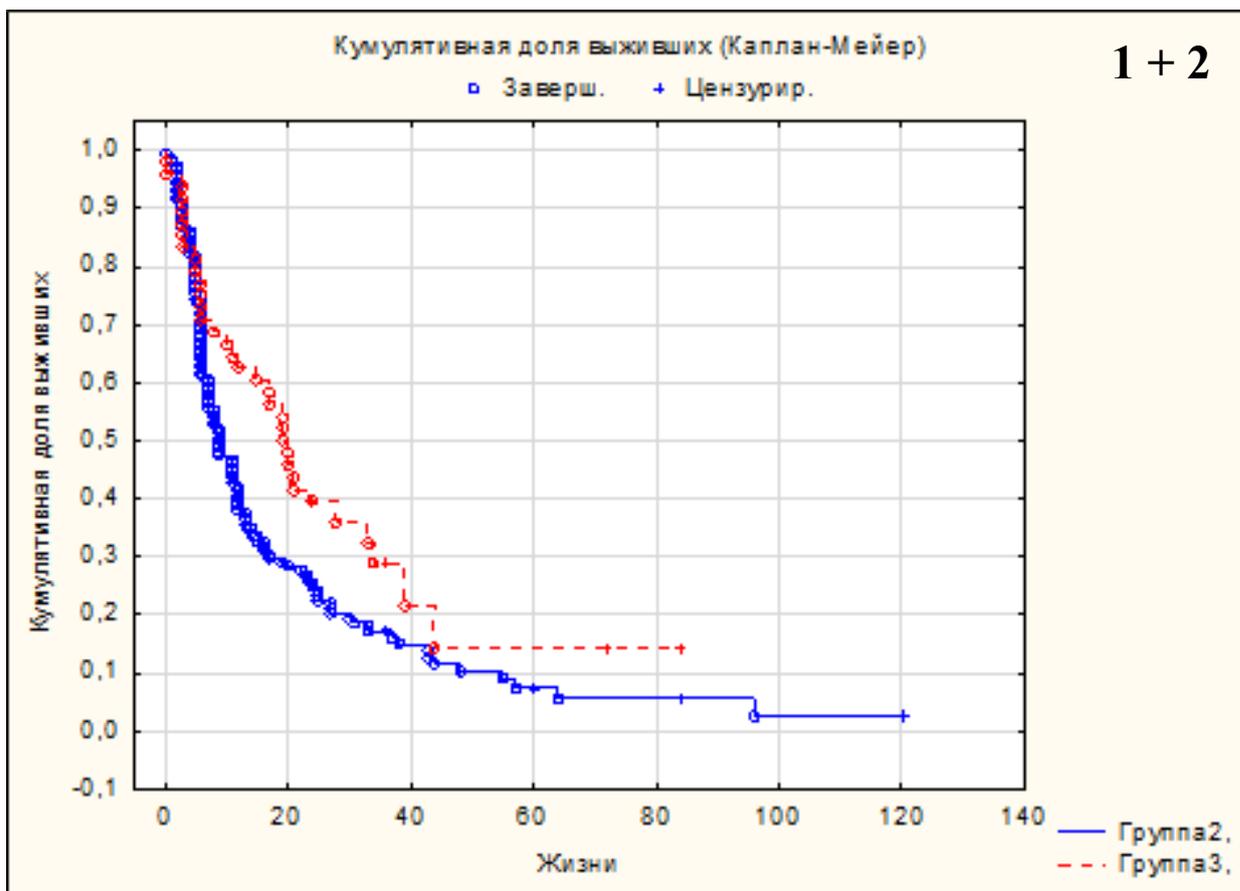


Рисунок 28 – Сравнительный анализ радикальной лучевой терапии с комбинированного лечения (предоперационная лучевая терапия + операция)

Перемен.: время жизни, мес. Индикатор цензурирования: жив-0, умер-1

Количество допустимых наблюдений: 200

нецензурир.: 168 (84,00%) цензур.: 32 (16,00%)

Доп. наблюдения: Группа 1 : 152 группа 2 : 48

Нецензурир.: 134 (88,16%) 34 (70,83%)

Цензурир.: 18 (11,84%) 14 (29,17%)

F-Крит. Кокса T1 = 118,3779 T2 = 50,62213

F(68, 268) = 1,685372 p = ,00194"

"Критерий Гехана-Вилкоксона WW = -1531, Сум = 2617E3 Дис = 4797E2

Стат. крит. = -2,20904 p = ,02717"

Заключение: статистически значима

Парный сравнительный анализ выживаемости показал, что лучшая выживаемость при комбинированном, чем при лучевом. Медиана выживаемости 19 месяцев против 9-ти соответственно.

Статистически различимы.

Однако, сравнительный анализ кумулятивных выживаемости всех 3х групп по Каплан-Мейер (рисунок 29) показал, что наилучшая выживаемость достоверно ($p < 0,05$) отмечена при хирургическом лечении, чем при лучевом и

комбинированном лечении, медиана выживаемости при этом не превышала 13,5 месяцев.

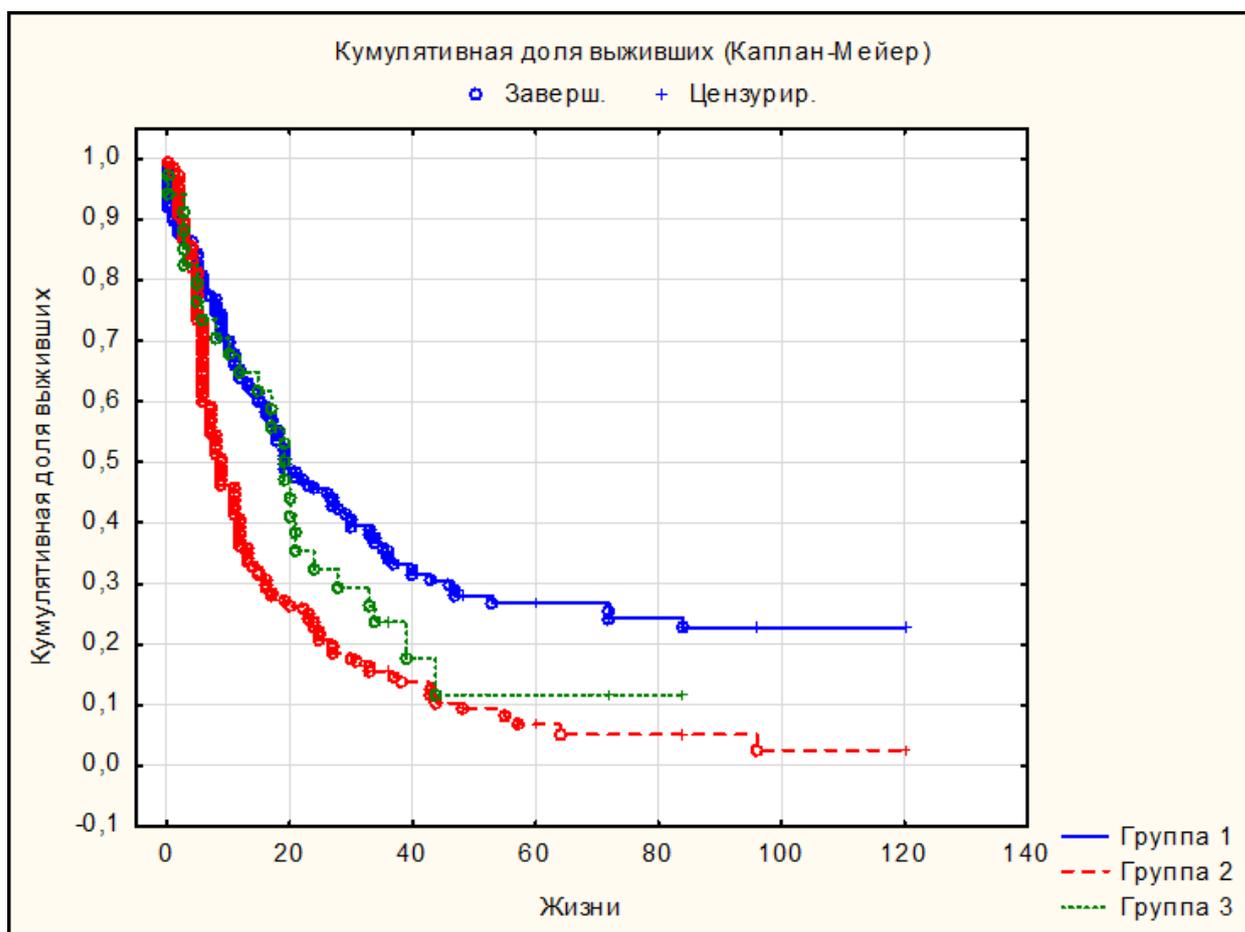


Рисунок 29 – Кумулятивная выживаемость в зависимости от способа лечения

График сравнительного анализа всех 3х групп пациентов.

Группа 1 – хирургическое лечение (синяя линия)

Группа 2 – радиологическое лечение (красная пунктирная линия)

Группа 3 – комбинированное лечение (зеленая точечная линия)

Столь низкая кумулятивная выживаемость среди пациентов 2-ой и 3-ей группы объясняется тем, что лучевому лечению были подвергнуты пациенты с высоким операционным риском и распространенными формами опухоли. Ведущей причиной отказа в хирургическом лечении был пожилой возраст (более 70 лет составили $46,7 \pm 4,05\%$) и сердечно-легочная недостаточность $11,84 \pm 2,62$. Тогда как, в 1-ой группе преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет ($46,38 \pm 3,87\%$) с сердечно-легочной патологией всего лишь в $5,42\% \pm 1,76\%$ случаев. В группе больных после комбинированного лечения преобладали в $33,33 \pm 6,8\%$ случаев в возрасте 51-60 лет с сердечно-легочной патологией в $6,25 \pm 3,49\%$ случаев, ($p < 0,05$).

Также следует отметить, что среди больных 2-ой и 3-ей группы преобладали с распространенной формой рака пищевода. Среди пациентов,

подвергнутых лучевой терапии преобладали с распространенной формой рака пищевода, т.е. II – III стадии опухолевого процесса составила $62,14 \pm 4,09\%$ (87 из 140 облученных). При комбинированном лечении II – III стадии имели $67,64 \pm 8,02\%$ (23 из 34 пролеченных) пациентов.

Из 64 ($39,16 \pm 6,05\%$) пациентов после хирургического лечения с метастазами в регионарные лимфоузлы до 3х лет дожили только $13,84 \pm 4,28\%$ (9 из 65) и ни один из них не дожил до 5 лет.

При комбинированном лечении из 23 ($67,64 \pm 8,02\%$) с метастазами в регионарные зоны до 3х лет выжили лишь $20,58 \pm 6,93\%$ (7 из 34).

Таким образом, метастазы в регионарные лимфоузлы являются одним из ведущих прогностических факторов, которые влияют на отдаленные результаты лечения рака пищевода независимо от способа лечения. Комбинированное лечение распространенного рака пищевода следует считать основным методом терапии.

В отдаленные сроки наблюдения критерием эффективности лечения является частота возникновения рецидива рака пищевода (таблица 9).

Анализ частоты рецидивов рака пищевода в отдаленные сроки показал, что рецидив рака возникал после хирургического лечения и в основном среди больных со смешанной формой опухоли. Из 321 анализируемых пациентов в отдаленные сроки рецидив опухоли был всего лишь $2,18 \pm 0,81\%$ (7 из 321).

Таблица 9 - Частота рецидивов рака пищевода в отдаленные сроки

Методы лечения	Количество больных	Частота рецидивов	Сроки возникновения рецидивов рака			
			до 6 мес абс. число	7-12 мес абс. число	13-18 мес абс. число	до 24 мес абс. число
			m ± %	m ± %	m ± %	m ± %
Хирургический	147	6	2	1	2	1
		$4,08 \pm 1,63$ %	$1,36 \pm 0,95$ %	$0,68 \pm 0,67$ %	$1,36 \pm 0,95$ %	$0,68 \pm 0,67$ %
Лучевая терапия (ЛТ)	140	1	-	1	-	-
		$0,71 \pm 0,70$ %		$0,71 \pm 0,70$ %		
Комбинированный (ЛТ + хирургия)	34	-	-	-	-	-
Итого	321	7	2	2	2	1
		$2,18 \pm 0,70$ %	$0,62 \pm 0,43$ %	$0,62 \pm 0,43$ %	$0,62 \pm 0,43$ %	$0,31 \pm 0,30$ %

Наиболее перспективным методом лечения рака пищевода распространенных форм является комбинированный способ терапии, при котором не было ни одного случая рецидива опухоли. Рецидив рака пищевода после хирургического лечения до 12 и до 24 месяцев возникал с одинаковой частотой, составляя соответственно $2,04 \pm 1,16\%$ (по 3 случая на 147 операции).

Не менее важным прогностическим фактором является протяженность опухоли по пищеводу. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от

протяженности опухолевого процесса пищевода показал, что после хирургического лечения при наличии протяженности процесса до 3 см и более 4 см как трехлетняя, так и пятилетняя – достоверно выше, чем при комбинированной терапии, составляя $82,1 \pm 7,2\%$ (из 28 пережили 3х летний срок 23) и $46,4 \pm 4,95\%$ (из 28 пережили до 5 лет 13). Более 3 см соответственно прожили $36 \pm 9,8\%$ (из 81 пациентов дожили до 3х лет 36) и $12 \pm 6,2\%$ (из 81 дожили 5 лет только 21).

При комбинированном лечении (терапии были подвергнуты пациенты с протяженностью опухоли 4-7 см) аналогичные показатели $36 \pm 9,8\%$ (из 25 пациентов дожили 3х лет 9) и $12 \pm 6,2\%$ (из 25 дожили до 5 лет 3).

Следовательно, при выборе метода лечения рака грудного отдела пищевода необходимо оценивать не только локализацию опухоли, но и протяженность опухоли по пищеводу.

Прогрессирование процесса было отмечено в 163 ($50,78 \pm 2,78\%$) случаях на всю группу пролеченных больных, т.е. на 321 пациента (таблица 10, рисунок 30).

Таблица 10 – Частота прогрессирования опухолевого процесса в зависимости от способа лечения

Методы лечения	Количество больных	Частота прогрессирования процесса	Сроки возникновения прогрессирования процесса			
			до 6 мес абс. число	7-12 мес абс. число	13-18 мес абс. число	через 24 мес абс. число
			m ± %	m ± %	m ± %	m ± %
Хирургический	147	60	14	16	16	14
		$40,82 \pm 6,34$ %	$9,52 \pm 2,42$ %	$10,88 \pm 2,56$ %	$10,88 \pm 2,56$ %	$9,52 \pm 2,42$ %
Лучевая терапия (ЛТ)	140	88	48	25	9	6
		$62,86 \pm 5,15$ %	$34,82 \pm 4,02$ %	$17,85 \pm 3,23$ %	$6,42 \pm 2,07$ %	$4,28 \pm 1,71$ %
Комбинированный (ЛТ + хирургия)	34	15	5	2	6	2
		$44,12 \pm 13,27$ %	$14,71 \pm 6,09$ %	$5,88 \pm 4,03$ %	$17,64 \pm 6,53$ %	$5,88 \pm 4,03$ %
Итого	321	163	67	43	31	22
		$50,78 \pm 2,78$ %	$20,87 \pm 2,26$ %	$13,39 \pm 1,90$ %	$9,65 \pm 1,64$ %	$6,85 \pm 1,67$ %

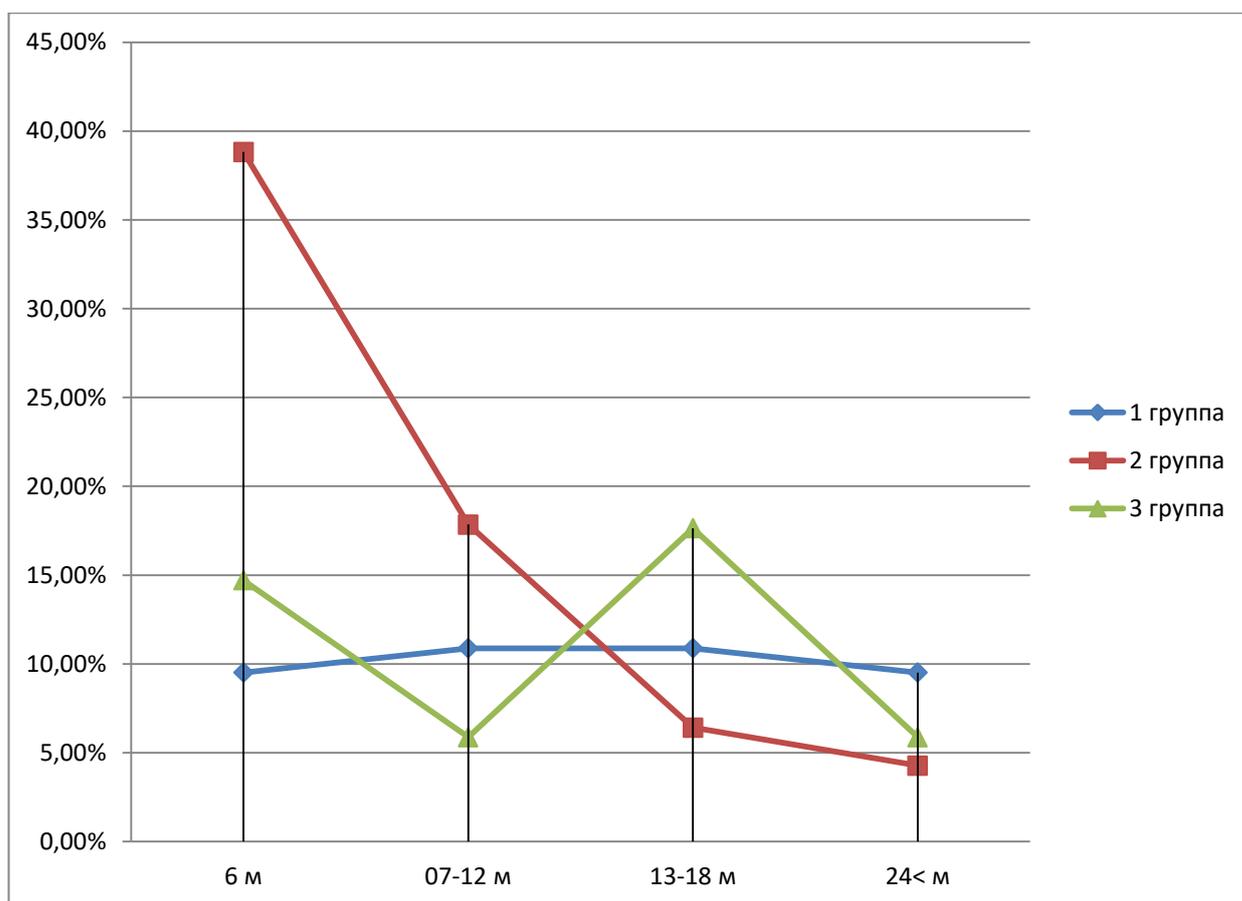


Рисунок 30 – Частота прогрессирования опухолевого процесса в зависимости от способа лечения

Прогрессирование опухолевого процесса в отдаленные сроки достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось только после лучевой терапии $62,85 \pm 4,08\%$ (из 140 пролеченных прогрессирование было у 88 пациентов). После хирургического лечения и комбинированной терапии прогрессирование процесса было соответственно одинаковым ($p < 0,05$), составляя $40,81 \pm 4,05\%$ и $44,11 \pm 8,51\%$. Прогрессирование опухолевого процесса у пациентов с раком пищевода независимо от способа лечения возникало в сроки 6 месяцев, особенно после лучевой терапии, составляя $34,82 \pm 4,02\%$, что достоверно ($p < 0,05$) чаще, чем после хирургического лечения – $9,52 \pm 2,42\%$ и после комбинированной терапии – $14,7 \pm 6,05\%$. В то же время стоит отметить, что при комбинированном лечении прогрессирования процесса до 12 месяцев было выявлено только лишь в 2 случаях ($5,88$ м $4,03\%$), что в 1,8 раз реже, чем после хирургического лечения ($10,88 \pm 2,56\%$) и в 3 раза меньше, чем после радиотерапии [116].

3.4 Анализ выживаемости без прогрессирования рака грудного отдела пищевода

Общая выживаемость без прогрессирования довольно высокая (рисунок 31), трехлетняя продолжительность жизни равнялась $38,8 \pm 4,2 \%$ (из 134

пациентов без прогрессирования выжили 52), а пятилетняя – $17,9 \pm 3,3$ (из 134 выжили 24). Общая выживаемость без прогрессирования рассчитывалась только после радикального лечения, так как вышеуказанные данные доказали, что лучевая терапия при раке грудного отдела пищевода носит паллиативный эффект. При рассмотрении каждой группы отдельно, при хирургическом лечении трехлетняя и пятилетняя выживаемость составили соответственно: $41,3 \pm 4,7$ %, и $20,2 \pm 3,86$ % (рисунок 32), тогда как при комбинированном лечении не превышали соответственно: $28,0 \pm 8,9$ и $8,0 \pm 4,0$ % (рисунок 33). Парный сравнительный анализ дает нам результат выживаемости без прогрессирования при хирургическом лечении достоверно выше ($p < 0,05$), чем при комбинированном лечении (рисунок 34).

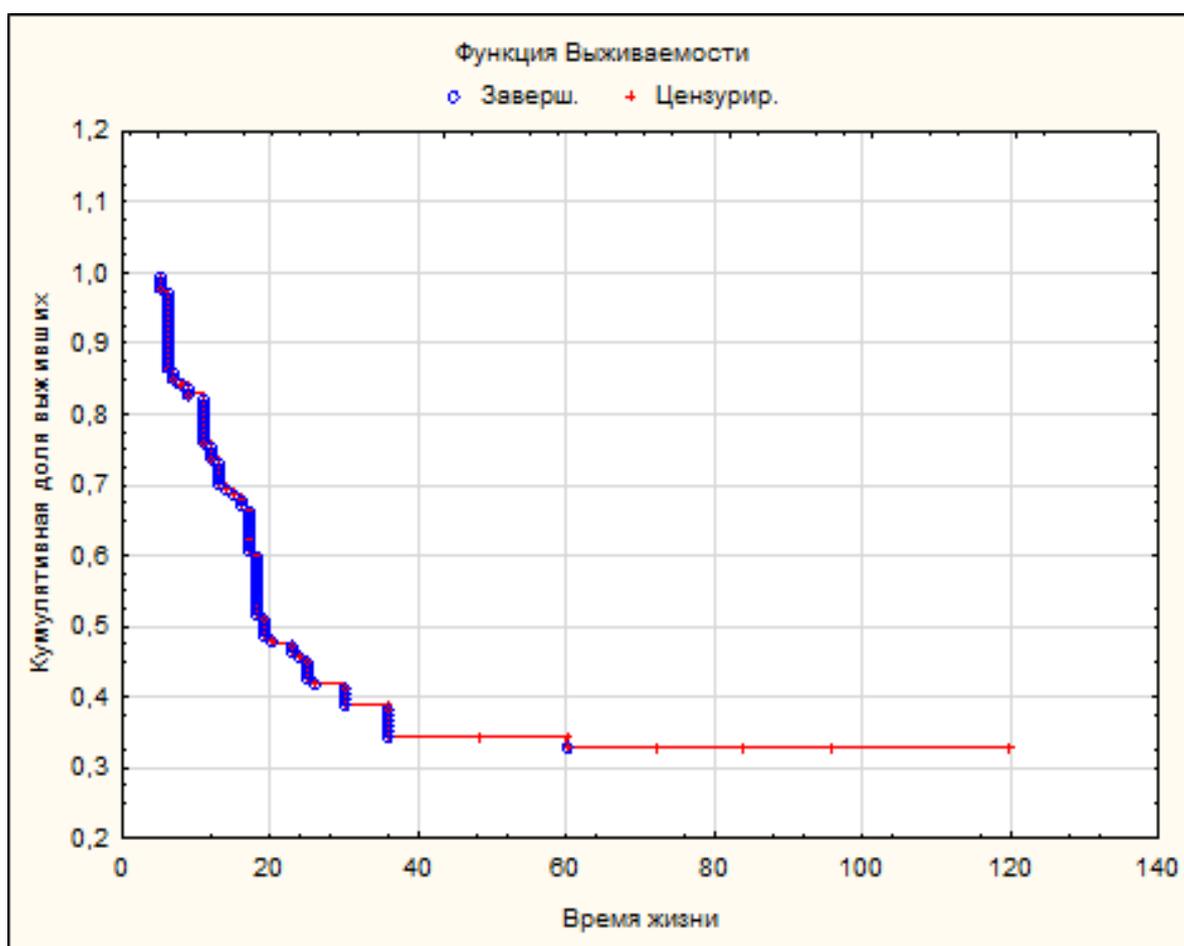


Рисунок 31 – Общая выживаемость без прогрессирования (1+3 группы)

Выжив-ть

25' процентиль (нижн.квартиль) 12,00000

50' процентиль (медиана) 19,00000

75' процентиль (верх. квартал)

Медиана выживаемости равна 19 месяцам

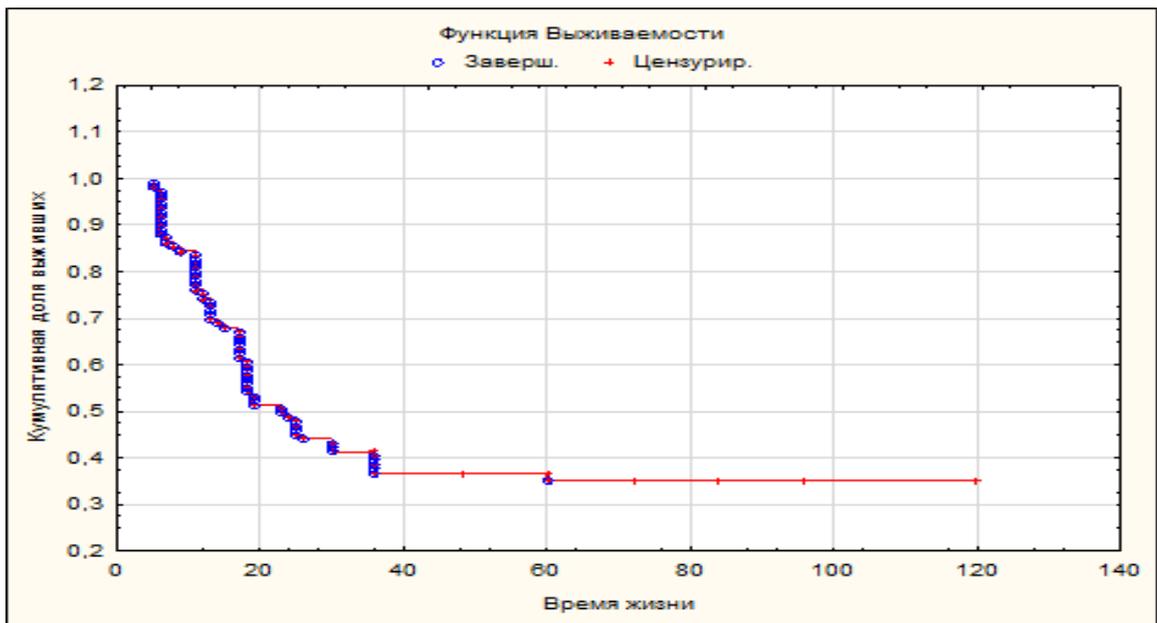


Рисунок 32 – Выживаемость без прогрессирования при хирургическом лечении (1 группа)

Выжив-ть

25' процентиль (нижн.квартиль) 12,00000

50' процентиль (медиана) 23,00000

75' процентиль (верх. квартал) 34,50000

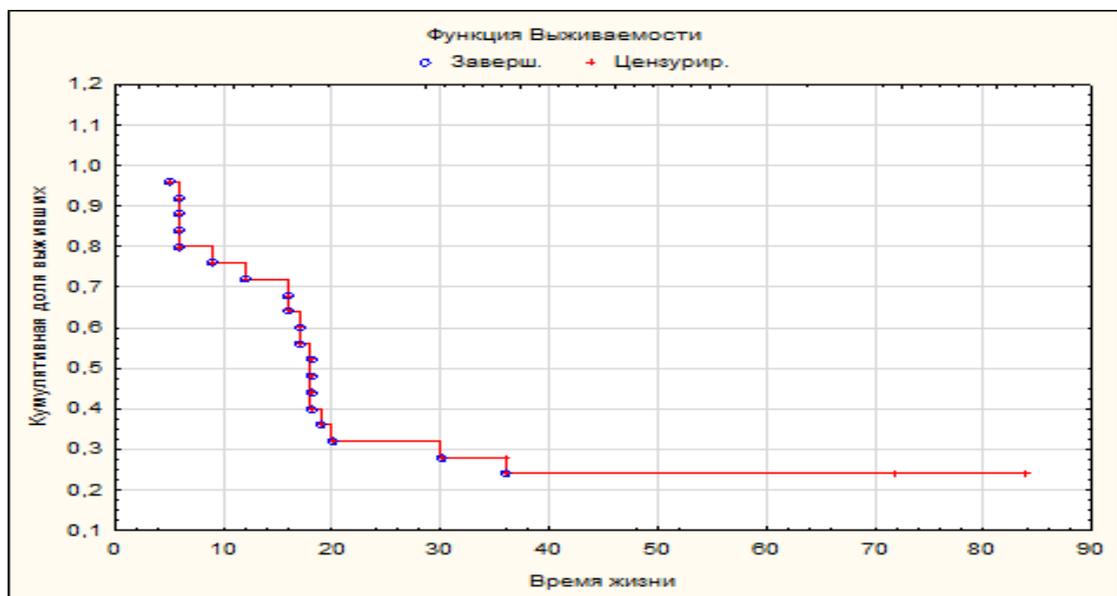


Рисунок 33 – Выживаемость без прогрессирования при комбинированном лечении (3 группа)

Выжив-ть

25' процентиль (нижн.квартиль) 9,75000

50' процентиль (медиана) 18,00000

75' процентиль (верх. квартал) 34,50000

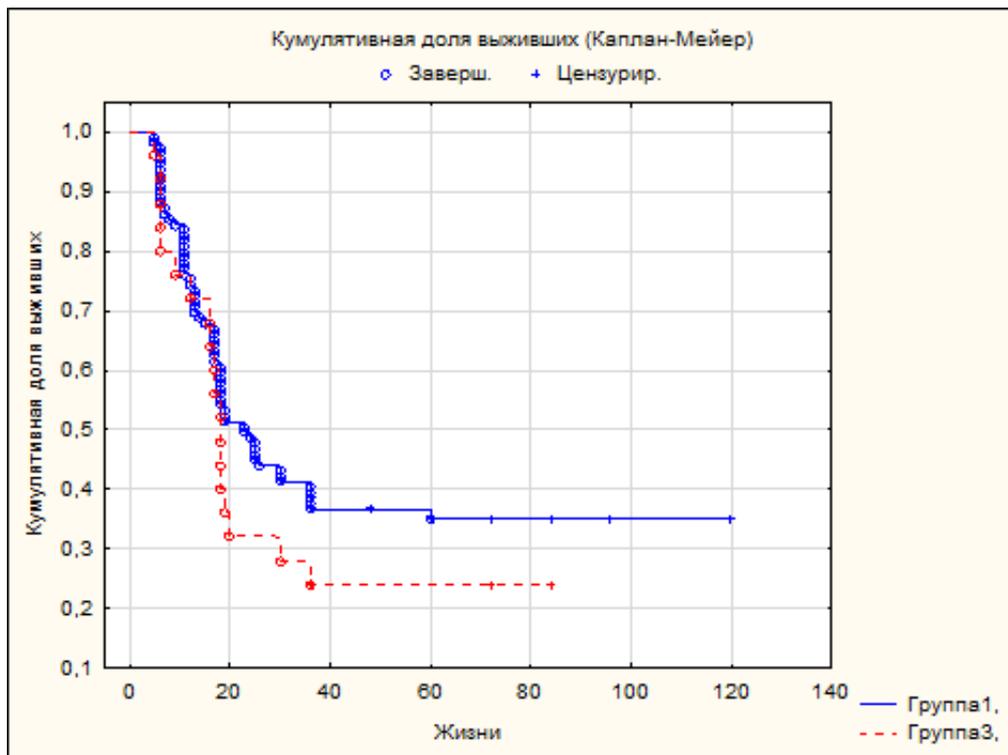


Рисунок 34 – Сравнительный анализ выживаемости без прогрессирования показал, что между 1-ой и 3-ей группами статистически нет различий

"F-Крит. Кокса (Таблица хирургия без событий 1 и 2 гр)
 $T1 = 75,14643$ $T2 = 14,85357$, $F(140, 38) = 1,373198$ $p = ,12821$ ",
Заключение: статистически нет различий

3.5 Анализ безрецидивной выживаемости рака грудного отдела пищевода

Общая безрецидивная выживаемость анализировалась в 1 и 3 группах после радикального лечения. Независимо от способа лечения безрецидивная выживаемость (рисунок 35) на 75 пациентов составила соответственно: 3-летняя – $69,3 \pm 5,3\%$ (из 75 выжили без рецидива 52) и 5-летняя – $32 \pm 5,4\%$ (из 75 пациентов прожили 24). Анализ безрецидивной выживаемости (рисунок 36) в зависимости от способа лечения показал, что наилучшие показатели были отмечены в группе больных после хирургического лечения, составляя соответственно 3-летняя продолжительность жизни $88,3 \pm 4,5\%$ (из 51 пациентов без рецидива прожили 45) и 5-летняя – $43,1 \pm 6,9\%$ (из 51 больного прожили без рецидива 22). И следует отметить, что при комбинированном лечении рецидива рака в отдаленные сроки не наблюдались.

Следовательно, адекватный выбор метода лечения рака пищевода с учетом стадии заболевания, наличия регионарного метастазирования улучшает результаты терапии рака пищевода. Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении рака пищевода достоверно высокая, что доказывает адекватность метода лечения с учетом факторов прогноза.

Таким образом, лучевая терапия рака пищевода носит паллиативный характер, так как прогрессирование процесса возникает в $62,85 \pm 4,08\%$.

Радикальным видом лечения при раке пищевода является хирургический при I –II стадии, так как медиана выживаемости равна 19 месяцам. Комбинированный метод достоверно ($p < 0,05$) улучшает отдаленные результаты при распространенных формах рака пищевода, т.е. IIВ, IIIА-IIIВ стадии.

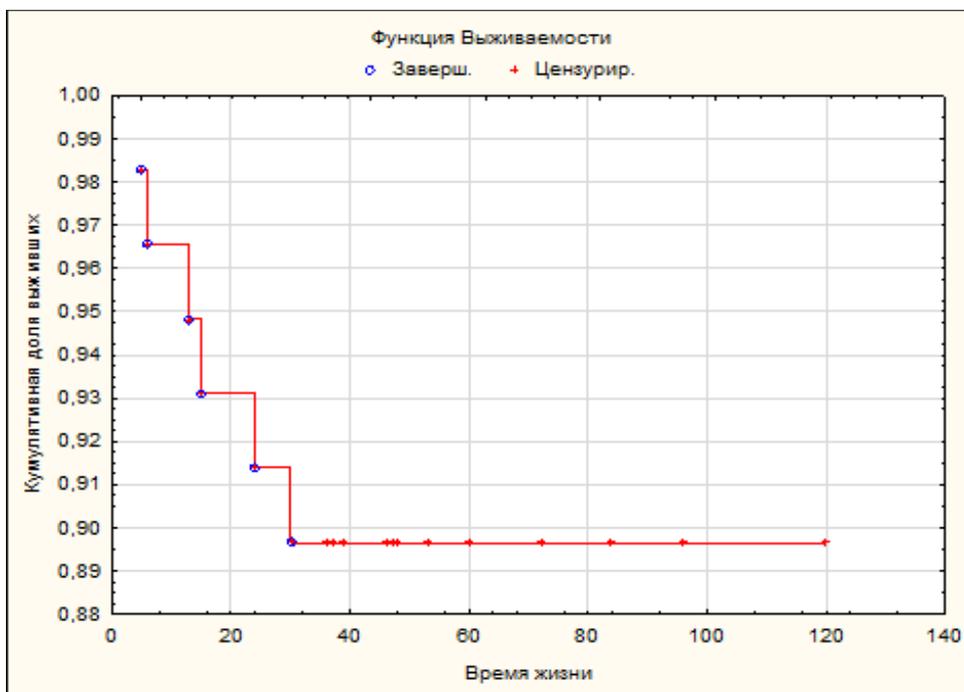


Рисунок 35 – Общая безрецидивная выживаемость 1-3 группы

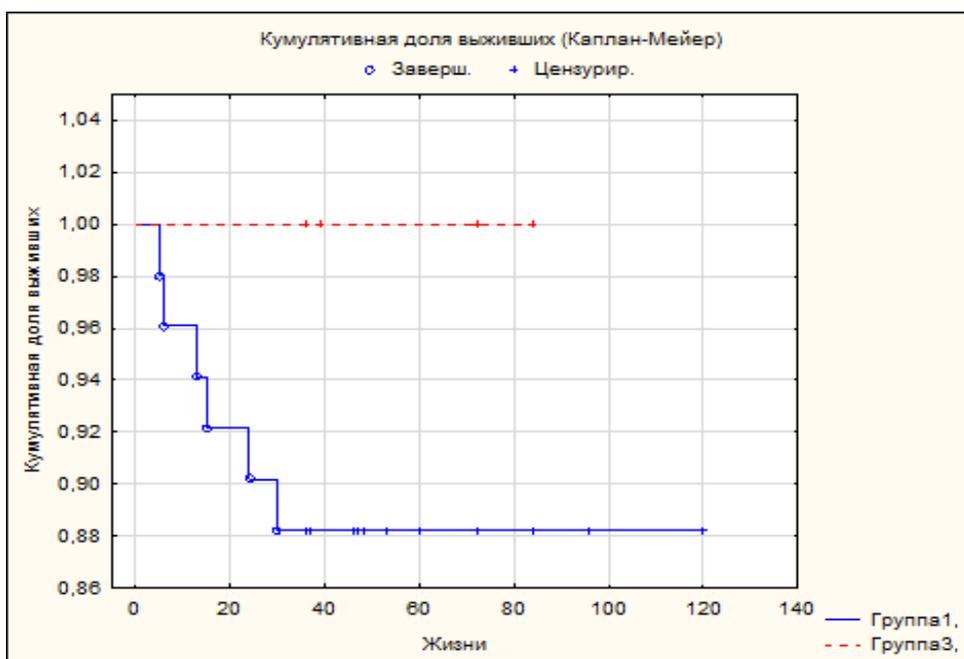


Рисунок 36 – Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости между 1 и 3 группами

При комбинированном лечении рецидива не выявлено

Резюме. Анализированы результаты лечения рака пищевода в зависимости от способа лечения и факторов прогноза. Послеоперационная летальность на 214 операции составила $6,54 \pm 1,69\%$ (14 случаев). Основной причиной летальности в послеоперационном периоде является недостаточность пищеводного соустья независимо от объема и характера операции, составляя $20 \pm 6,76\%$ среди всех осложнений. Некроз трансплантата был отмечен в $5,71 \pm 3,92\%$ случаев после операции Льюиса. Так же одной из частой причин смерти в послеоперационном периоде является сердечно-легочная недостаточность, которая составила $11,42 \pm 5,37\%$ среди всех осложнений.

Усовершенствованная методика пластики пищевода «цельным» желудком (патент, «Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода» №2017/0345.1 от 24.04.2017г.) показала, что при этом способе пластики не было ни одного случая недостаточности пищеводного соустья и только в $2,43 \pm 2,4\%$ случаев отмечен некроз трансплантата. Послеоперационная летальность при этом способе пластики пищевода снизилась практически в 2 раза по сравнению с летальностью при традиционной методике – выкраивание желудочной трубки из большой кривизны.

Непосредственные результаты лучевой терапии оценивались по клиническим признакам, т.е. улучшение проходимости пищевода было отмечено в $92,85 \pm 2,18\%$, у $60 \pm 4,14\%$ - стабилизация процесса, исчезли боли за грудиной в $97,85 \pm 1,23\%$ и прекратилась саливация в $62,14 \pm 5,20\%$ случаев. При дисфагии III – IV степени $19,28 \pm 3,33\%$ пациентам была наложена эндоскопическая гастростомия и после стабилизации состояния проведена лучевая терапия.

Отдаленные результаты изучены у $87,70 \pm 2,84\%$ из 366 пролеченных [117, 118]. Общая продолжительность жизни независимо от способа терапии составила $8,41 \pm 5,44\%$. Анализ кумулятивной выживаемости показал, что при раке пищевода грудного отдела с I – II стадии заболевания эффективным методом лечения является хирургическое, при котором медиана выживаемости равна 19 месяцам. Тогда как, при радиотерапии и комбинированном лечении (неодъювантная радиотерапия + операция) медиана выживаемости не превышало 13,5 месяцев. Одной из причин низкой выживаемости при лучевой и комбинированной терапии является то, что среди пациентов преобладали распространенные формы опухоли пищевода, т.е. IIb – IIIa-b стадии рака составили соответственно $62,14 \pm 4,09\%$ и $67,64 \pm 8,02\%$.

При выборе метода лечения рака пищевода ведущую роль играет регионарные метастазы в лимфоузлы. Так при хирургическом лечении при наличии метастазов в лимфоузлы до 3х лет дожили только $13,84 \pm 4,28\%$, а при комбинированном лечении – $20,58 \pm 6,93\%$, тогда как после лучевой терапии - $0,71 \pm 0,7\%$. Прогрессирование процесса было отмечено у $50,78 \pm 2,78\%$ случаев на всю группу пролеченных больных. Прогрессирование опухолевого процесса в отдаленные сроки возникало независимо от способа лечения и в

основном зависит от биологической активности рака. Достоверно ($p < 0,05$) чаще этот процесс был отмечен среди пациентов после лучевой терапии, составляя $62,85 \pm 4,08\%$. А после хирургического и комбинированного способа лечения составил соответственно $40,81 \pm 4,05\%$ и $44,11 \pm 8,51\%$, разница статистически не достоверна. Прогрессирование опухолевого процесса достоверно ($p < 0,05$) чаще возникало в первые 6 месяцев – $20,87 \pm 2,26\%$.

4 МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

С целью оценки адекватного лечения больных раком грудного отдела пищевода был проведен многофакторный анализ результатов терапии. Проведен корреляционный анализ по 14 факторам и их градациям (Приложение А).

Согласно анализу по Спирмену (таблица 11) для отдаленных результатов значимыми прогностическими факторами являются стадия заболевания $r_s = 0,151769$, наличие регионарных метастазов $r_s = 0,0342697$, протяженность процесса более 3 см – $r_s = 0,248513$, инвазия опухоли мышечного слоя $r_s = 0,188334$, объем операции $r_s = 0,302271$ (Приложение Б). Рецидивы рака чаще возникают среди пациентов с регионарными метастазами $r_s = 0,139073$, так же после операции Гарлока с наложением анастомоза под дугой аорты $r_s = 0,112011$. На прогрессирование опухолевого процесса влияет стадия заболевания, т.е. при IIIa – IIIb стадии $r_s = 0,168087$, наличие регионарных метастазов $r_s = 0,144985$, протяженность процесса 5 и более см $r_s = 0,161005$, инвазия опухоли мышечного слоя $r_s = 0,200102$.

Таблица 11 – Корреляция по Спирмену ($p \leq 0,05$)

Факторы	Отдалённые результаты	Рецидив	Прогрессирование	П/о летальность
Пол	0,019678	-0,027737	0,006838	-0,105511
Место жительства	-0,024295	0,090933	0,018491	-0,045854
Национальность	-0,066564	-0,034740	-0,059898	-0,019195
Возраст	-0,092614	0,022156	-0,116541	-0,010108
Соп. патология	0,002337	-0,036640	-0,003500	0,075826
Локализация опухоли	-0,089776	0,028089	-0,018691	0,009704
Гистология	-0,055125	-0,095837	-0,013127	-0,102486
Регионарные МТС	-0,342697	-0,139073	0,144985	-0,152037
Протяженность опухоли	-0,248513	-0,073079	0,161005	-0,026862
Инвазия опухоли	-0,188334	-0,046700	0,200102	0,019704
Виды хир. лечения	0,302271	0,067318	-0,071261	0,139589
П/о осложнения	-0,057800	0,091380	-0,104094	0,361218

Математическая модель оценки риска смерти при раке пищевода показала (рисунок 37), независимо от метода лечения рака грудного отдела пищевода риск прогрессирования увеличивается в первые 2 года и усиливается спустя 4 года после лечения.

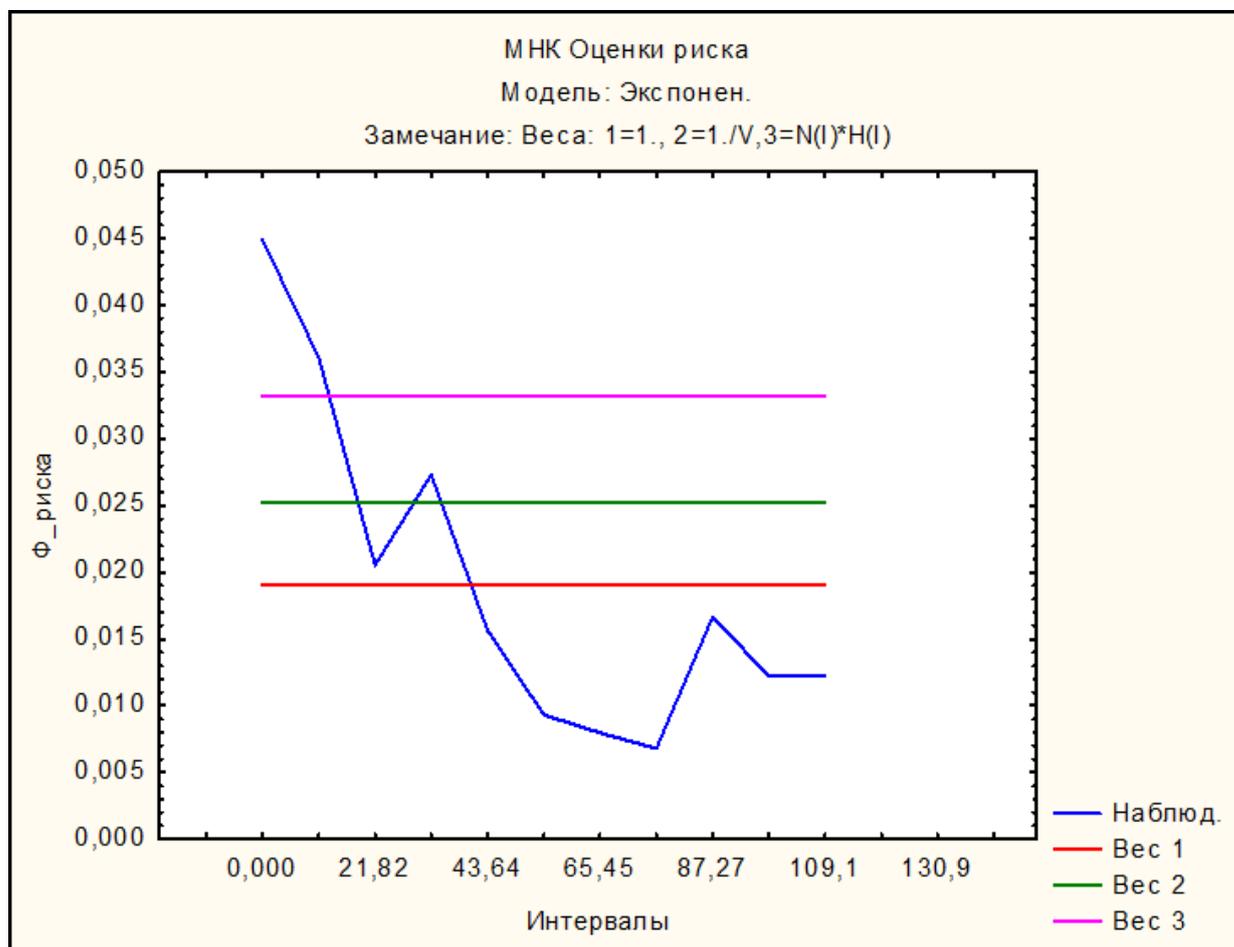


Рисунок 37 – Риск смертности при лечении рака пищевода

Полученные данные подтверждает корреляционный анализ по Спирмену, проведенный попарно с каждой группой больных в зависимости от способа лечения и наличия факторов прогноза.

Согласно полученным данным, влияющими на исход лечения рака пищевода, влияют такие факторы, как локализация опухоли ($r_s = -0,089776$), гистологическая форма ($r_s = -0,055125$), регионарные метастазы в лимфоузлы ($r_s = -0,0342697$), протяженность опухоли пищевода ($r_s = -0,248513$) с доверительным интервалом 95%. Все вышеперечисленные факторы относятся к понятию стадия заболевания. Однако, среди всех факторов прогноза наибольшее значение для выбора лечения и прогноза отдаленного исхода играет роль наличие регионарных метастазов. Для пациентов до 60 лет с регионарными метастазами определяют отдаленный исход в комбинированной степени ($r_s = 0,277693$), а также локализация опухоли в бронхиальном и ретрокардиальном сегменте он равен ($r_s = 0,243261$), гистологический тип –

плоскоклеточный рак с ороговением ($r_s=0,164874$), протяженность опухоли не более 3х см ($r_s=0,311595$), инвазия опухоли мышечного слоя ($r_s=0,320403$). Кроме того, продолжительность жизни в отдаленные сроки зависит от факторов возникновения рецидива рака и прогрессирования процесса. Их связь составила, соответственно $r_s=-0,139073$ и $r_s=0,144985$ [119, 120].

Таким образом, прогноз отдаленного исхода лечения распространенного рака грудного отдела пищевода зависит от стадии заболевания, локализации опухоли и наличия регионарных метастазов. При догоспитальной диагностике локализации рака в средне-грудном отделе пищевода с протяженностью процесса более 3 см и наличием регионарных метастазов в возрасте до 65 лет необходимо планировать комбинированное лечение (неoadъювантную лучевую терапию + операция). Лучевая терапия при распространенном раке грудного отдела пищевода носит паллиативный характер и в основном должна применяться у пациентов старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации. Так же, следует отметить, что другие факторы, такие как: пол пациента, место жительства, национальность, возраст, сопутствующая патология, локализация опухоли, гистологическая форма опухоли, виды хирургического лечения и послеоперационные осложнения достоверно не влияют на отдаленные результаты лечения рака грудного отдела пищевода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак пищевода занимает шестое место в структуре смертности среди злокачественных опухолей в мире и относится к одной из наиболее агрессивных локализации рака [19, р. 509]. По сообщениям МАИР (International Agency for Research on Cancer) за 2008 год заболеваемость была 49,2 на 100 тыс. населения, смертность – 34,3 на 100 тыс. и занимает 9 место в мире среди всех онкологических заболеваний. Высокая заболеваемость рака пищевода отмечена в северных районах Китая, Ирана, Монголии, а среди стран СНГ – Казахстане и Киргизии [20, с. 1006-1015]. Так же сохраняется высокая частота рака в некоторых странах Европы – Франции (провинция Бретань), Швейцарии, Финляндии.

По результатам мета-анализа американских исследователей [21, р. 1247-1255], полученных из 42 реестров по данным 12 стран мира прогнозируют увеличение заболеваемости раком пищевода, особенно в странах с высоким уровнем дохода. Среди гистологических форм по мнению авторов [21, р. 1248] будет преобладать аденокарцинома, чем плоскоклеточный рак. Анализ базы данных GLOBOCAN 2012 [22, р. 564-579] показал, что ближайшее десятилетие ожидается глобальное увеличение заболеваемости и смертности рака пищевода в Азии, в частности в Китае. В то же время авторы отмечают, что возрастет заболеваемость плоскоклеточного рака пищевода в Африке, чем в Европе. По данным [23, р. 232-237] Национального центра реестра раковых заболеваний Китая в 2011г. заболеваемость рака пищевода и смертность составила 21,6 и 15,25 на 100.000 населения.

По сообщениям [25, с. 76-82; 26, с. 70-75; 27, с. 99-108] рак пищевода в России занимает 14 место с удельным весом 2,5 в структуре онкологической патологии составляет 6,7 на 1000 тыс. населения. По данным Расулова С.Р. [28, с. 25-27] рак пищевода в Таджикистане занимает стабильно 4-ое место и составляет 4,8 %.

Заболеваемость рака пищевода в Казахстане сохраняется на высоком уровне, составляя 7,7 на 100 тыс. населения, что 1,2 раза больше чем в Российской Федерации. Несмотря на то, что в РФ проживает населения в 10 раз больше чем в Казахстане. Смертность от этой патологии в Казахстане занимает 4-ое место, составляя 5,8%. Заболеваемость раком пищевода в Карагандинской области равна 8,8 на 100 тыс. населения, что в 1,3 выше, чем по Республике [29, с. 70-83].

По данным [31, с. 560] смертность до года после верификации диагноз остается самой высокой, средняя продолжительность жизни пациентов при III стадии опухолевого процесса без лечения не превышает 5-8 месяцев. Основная причина высокой смертности до года с момента установления диагноза – позднее выявление, летальность пациентов с запущенными формами рака пищевода составляет 65% [32, с. 66-69]. Многие исследователи [13, с. 190; 14, с. 191] отмечают, что большинство пациентов к началу лечения имеют III-IV стадию опухолевого процесса в 65-75% случаев. Наличие распространенных

форм рака пищевода к моменту лечения создает определенные трудности при выборе терапии.

По мнению И.С. Стилиди и соавт. [33, с. 21-28] хирургический метод лечения рака пищевода остается основным способом, несмотря на успехи химиолучевой терапии. Так Р.Кубе с соавт. [40, с. 50-54] считает сомнительны результаты 5-летней выживаемости при химиолучевой терапии рака пищевода. По мнению Щербакова А.М. и соавт. [36, с. 91-98] при распространенных и запущенных формах рака пищевода паллиативные хирургические и эндоскопические методы необходимо дополнять лучевой терапией. В то же время Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. [31, с. 560] считают, что химиотерапевтический и лучевой методы редко дают регресс опухоли, а продолжительность жизни после нее не превышает 13 месяцев. В то же время мета-анализ, проведенный японскими онкологами [41, с. 110-137] из 276 лечебных учреждений Японии, оценивая результаты 6260 пролеченных больных раком пищевода, из них у 36,7 % была Tis, T1a, T1b. 5-летняя выживаемость пациентов, после эндоскопической резекции слизистой оболочки + химиолучевая терапия, только радиотерапия, только химиотерапия и эзофагоэктомию составила соответственно 86,2, 27,9, 20,2, 5,8 и 55,9 %.

По мнению большинства исследователей [12, р. 758-764; 27, с. 99-108; 28, с. 25-27; 29, с. 70-83; 31, с. 560; 34, с. 77-89] перспективы применения лучевой и химиотерапевтической помощи больным с распространенными формами рака пищевода ограничены в виду ее резистентности и в основном эти виды лечения носят вспомогательный характер. Ведущим методом лечения рака пищевода является хирургический.

Таким образом, существующие литературные данные крайне разноречивы и при выборе способа лечения рака пищевода необходимо ориентироваться не только на локализацию опухоли, но и учитывать факторы прогноза.

Из всего вышеизложенного следует, что вопросы комбинированной терапии или «чисто» хирургического лечения с расширенной лимфодиссекцией остаются дискуссионными. Результаты многоцентровых исследований по лечению рака грудного отдела пищевода, основанные на значительном клиническом материале показывают разноречивые данные.

Проанализированы результаты лечения рака грудного отдела пищевода за 10 лет (2007-2016г.г.) по материалам отделения торакальной онкологии Карагандинского онкодиспансера. Для анализа отобраны результаты лечения 366 больных раком грудного отдела пищевода. В анализируемом материале преобладали мужчины, в соотношении с женщинами – 1,6:1.

Среди пациентов преобладали жители сельских районов – 70,21±5,7% (257), чем городские – 29,78±5,7% (109) $p \leq 0,05$. По национальному составу преобладали коренные жители – казахи 71,58±2,35% (262), и было больше чем славян – 19,39±2,06% (71) тогда как другие национальности были выявлены в 9,03±1,5% (33).

Возрастной состав больных был следующим, преобладали пациенты пожилого возраста 61-70 лет – $37,97 \pm 2,53\%$, тогда как лица среднего и старческого возраста составили соответственно – $26,22 \pm 2,29\%$ и $26,77 \pm 2,31\%$.

Сопутствующая патология была выявлена у $99,18 \pm 0,47\%$ обследованных лиц. Среди сопутствующей патологии преобладали такие заболевания, как артериальная гипертензия, кардиосклероз, ранее перенесенные инфаркт миокарда, аортокардиосклероз, ишемическая болезнь сердца – $74,32\%$.

Чаще всего опухоли локализовались в средне-грудном отделе пищевода – $58,74\%$ (215), чем в ниже-грудном – $34,15\%$ (125) и в верхне-грудном отделе – $7,11\%$ (26). По степени распространенности опухолевого процесса (таблица 2) согласно международной классификацией стадийности (TNM, 2011г.) пациенты распределились следующим образом. IIa стадия, T3N0M0 определялось у $59,56\%$ (218) обследованных, IIIa стадия T4aN0M0 у $16,93\%$ (62) и Ib стадия T2N0M0 была всего лишь у $10,65\%$ (39).

Среди гистологических форм преобладали опухоли с плоскоклеточным раком без ороговения и с ороговением соответственно – $65,30\%$ (239) и $27,05\%$ (99). Редкие формы, такие как аденокарцинома и недифференцированный рак не превысили соответственно – $5,46\%$ (20) и $2,19\%$ (8).

Регионарные метастазы у обследованных лиц были выявлены в параэзофагеальных лимфоузлах в $13,11\%$ (48) случаев, в паракардиальных – $12,57\%$ (46). Без метастазов были пролечены $35,25\%$ (129) пациентов и не верифицированы метастазы у $39,07\%$ (143) пациентов, у которых на основании рентгено-данных и компьютерной томографии были выявлены увеличенные лимфоузлы и они были подвергнуты лучевой терапии.

Все пациенты были распределены согласно плана лечения с учетом факторов прогноза на 3 группы:

- 1 группа – хирургическое лечение получили 166 больных - $45,36\%$;
- 2 группа – радикальную лучевую терапию получили 152 больных - $41,53\%$;
- 3 группа – комбинированный способ (предоперационный курс лучевой терапии + операция) были назначены 48 больным - $13,11\%$.

В зависимости от локализации опухоли с учетом стадии заболевания выполнена – операция Гарлока (резекция нижегрудного отдела пищевода) – 42 и операция Льюиса была выполнена (субтотальная резекция среднегрудного отдела пищевода) – 124, что в процентном соотношении составляют – $74,7$ и $25,3\%$ соответственно. В обоих случаях оперативного вмешательства производилась двухзональная лимфодиссекция.

Радикальному лучевому лечению были подвергнуты пациенты с высоким операционным риском и распространенными формами опухоли. Ведущей причиной отказа в хирургическом лечении был пожилой возраст (более 70 лет составили $46,7 \pm 4,05\%$) и сердечно-легочная недостаточность $11,84 \pm 2,62$. Тогда как, в 1-ой группе преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет ($46,38 \pm 3,87\%$) с сердечно-легочной патологией всего лишь в $5,42\% \pm 1,76\%$ случаев.

Комбинированному лечению были подвергнуты пациенты с местной распространенностью опухолевого процесса. С целью уменьшения опухоли и регионарных метастазов, что бы в будущем могли провести радикальную операцию. СОД при предоперационной лучевой терапии составлял – 40-50Гр на первичный очаг опухоли и параэзофагеальную зону.

При локализации рака в нижнегрудном отделе пищевода выполнялась левосторонняя торакотомия с резекцией нижнегрудного отдела пищевода с резекцией проксимального отдела желудка с наложением пищеводно – желудочного анастомоза под дугой аорты, то есть операция Гарлока. При локализации рака на границе ниже- и среднегрудного отделов пищевода, ретрокардиального, аортального и бронхиального сегментов пищевода выполняли операцию Льюиса с 2хзональной лимфодиссекцией. Послеоперационная летальность составила $6,54 \pm 1,69\%$ (умерло 14 на 214 операции). Среди послеоперационных осложнениях преобладали легочные – $11,21 \pm 2,15\%$ (24) случаев пневмонии, затем недостаточность швов пищеводного соустья – $3,27 \pm 1,21\%$ (7 случаев), кровотечение и некроз трансплантата отмечены с одинаковой частотой соответственно – $0,93 \pm 0,65\%$ (по 2 случая).

Основной причиной смерти в послеоперационном периоде явилась недостаточность пищеводного соустья, которая составила $20\% \pm 6,76\%$ (7 среди 35 осложнении), некроз трансплантата $5,71 \pm 3,81\%$ (2) случая. Кровотечение внутрибрюшное (из правой желудочно-сальниковой артерии, прорезывание лигатуры) явилось причиной смерти в одном случае $2,86\%$ после операции Льюиса. В 4х случаях причиной смерти явилась сердечно-легочная недостаточность $11,42\% \pm 5,37$ (4 из 35 осложнении).

Анализ летальности в зависимости от объема операции показал, что смертность после операции Гарлока выше, чем после субтотальной резекции пищевода по Льюису, составляя $11,36 \pm 4,78\%$ и $5,29 \pm 1,71\%$ соответственно, что статистически достоверно, $p < 0,05$. Ведущей причиной смерти, независимо от объема операции при раке грудного отдела пищевода оказалась недостаточность пищеводного соустья, которая в группе больных после операции Гарлока и после резекции по Льюису составила соответственно $17,65 \pm 9,03\%$ (3 случая среди 18 осложнении) и $22,22 \pm 7,85\%$ (4 случая среди 18 осложнений), разница статистически не достоверна, $p > 0,05$. Некроз трансплантата был отмечен только при высокой резекции пищевода после операции Льюиса $11,11 \pm 7,85$ (2 случая среди 18 осложнений).

Таким образом, при субтотальной резекции пищевода по Льюису достоверно чаще среди послеоперационных осложнениях встречается недостаточность пищеводного соустья и некроз трансплантата, что явилось основной причиной послеоперационной летальности.

В этой связи мы решили усовершенствовать технику пластики пищевода, прототипом послужила традиционная методика – субтотальная резекция по Льюису.

При традиционной операции по Льюису (1946) производится проксимальная резекция желудка и выкраивается трубка из большой кривизны желудка. При субтотальной резекции пищевода с наложением анастомоза над дугой аорты возникает натяжение анастомозируемых тканей пищевода и желудка, нередко прорезывание швов, нарушение кровоснабжения и некроз трансплантата. В этой связи, исходя из нашего опыта резекции пищевода, пластику пищевода проводили «цельным» желудком, резецируя (предпатент «Способ пластики пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода» № 2017/0345.1 от 24.04.2017 г. авторы: Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С., Оразбаев Б.А.) только кардиальный отдел желудка сразу ниже кардиального жома, отступя 5 см в фундальной части от последней перевязанной короткой желудочной артерии. Это дает возможность вытянуть трансплантат в правую плевральную полость до места вхождения пищевода в плевральную полость и беспрепятственно, технически доступно наложить пищеводное соустье.

С 2007 по 2011 г.г. выполняли пластику пищевода при операции Льюиса традиционным способом, а с 2012 г. по настоящее время усовершенствованным методом. В первом периоде (2007-2011 г.г.) при традиционной методике пластики пищевода частота недостаточности пищеводного соустья составила $5,55 \pm 2,69\%$ (4 случая) и среди всех осложнений $30,76 \pm 5,43\%$ (из 13 осложнений 4), частота некроза трансплантата была $1,38 \pm 1,37\%$ (1 случай), а среди всех осложнений $7,69 \pm 3,13\%$. На втором этапе, когда стали выполнять пластику пищевода по нашей методике, то есть «цельным» желудком, недостаточности пищеводного соустья не было отмечено. Некроз трансплантата был в одном случае $2,43 \pm 2,40\%$, так же как при традиционной пластике, частота возникновения некроза трансплантата статистически не различаются.

Частота недостаточности пищеводного соустья за период 2007-2011 г.г. была высокой и среди всех причин летальности и достигала $33,33 \pm 14,21\%$ (4 случая из 12 осложнений). Послеоперационной летальности от недостаточности пищеводного соустья при пластике пищевода «цельным» желудком не наблюдалось. Однако некроз трансплантата был отмечен независимо от способа пластики пищевода, что скорее всего связано с индивидуальными особенностями кровоснабжения пищевода пациента и тем, что в обоих случаях проводилась неoadьювантная лучевая терапия в дозе 40 Гр. Среди всех послеоперационных осложнений преобладали сердечно-легочные, которые составляли $55,55 \pm 12,05\%$. Тогда как, недостаточность пищеводного соустья не превышала $22,22 \pm 10,08\%$, ($p < 0,05$). Некроз трансплантата и кровотечения составили соответственно $11,11 \pm 7,62\%$, ($p < 0,05$). Причиной высокой частоты сердечно-легочных осложнений является пожилой возраст пациентов (37,97%) и практически все имели сопутствующие заболевания (99,18%).

Таким образом, пластика пищевода «цельным» желудком способствует лучшему заживлению и регенерации пищеводного соустья, чем при традиционной методике, т.е. выкраиванием «трубки» из большой кривизны.

Радиотерапия была проведена $41,53 \pm 3,99\%$ (152) пациентам, у которых был верифицирован морфологический диагноз плоскоклеточный рак с ороговением и без ороговения. В основном это были пациенты, которые имели выраженную сопутствующую патологию $71,05 \pm 3,64\%$ (108), у $17,76 \pm 3,09\%$ (27) дефицит массы 20 кг и более, дисфагию III – IV степени и $11,18 \pm 2,55\%$ (17) отказались от лечения. 27 пациентам раком пищевода, у которых была выраженная дисфагия, проходила только жидкая пища или жидкость или жидкость была наложена гастростома. Учитывая тяжесть исходного состояния, этим пациентам была наложена эндоскопическая гастростома. Нами была усовершенствована существующая методика эндоскопической гастростомии Жураева Ш.Ш..

После стабилизации состояния и адекватного питания всем 25 пациентам была проведена радиотерапия. Оценка непосредственных результатов после лучевой терапии проводилась по клиническим данным.

Из 140 больных с дисфагией, улучшения проходимости отметили $94,29 \pm 2,17$ (132), у $60 \pm 4,14\%$ (84) стабилизация процесса. Купировались боли за грудиной у $97,88 \pm 1,23\%$ (137), исчезла саливация - $62,14 \pm 5,20\%$ (87).

В целом следует отметить, что радиотерапия плоскоклеточного рака грудного отдела пищевода носит паллиативный характер и не дает стойкого результата. Основным радикальным методом лечения рака грудного отдела пищевода является хирургический.

Анализ общей выживаемости больных раком грудного отдела пищевода показал, что радикальным методом является хирургический

Анализ кумулятивной выживаемости показал, что наилучшая 5-летняя выживаемость оказалась среди больных 1-ой группы, которая составила $26,53\%$ (из 147 пролеченных, 5 лет прожили 39). Медиана выживаемости равна 24 месяцам.

Во второй группе (рисунок 16) 5-летняя выживаемость достоверно не превысила $8,57\%$ (из 140 леченных, 5 лет выжили 12). 25 процентов пролеченных переживают всего 24,5 месяцев. Медиана равна 9-ти месяцам.

При комбинированном лечении (3 группа) медиана выживаемости не превысила 19-ти месяцев (из 34 пациентов 5 лет выжили всего 4).

Не менее важным прогностическим фактором является протяженность опухоли по пищеводу. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от протяженности опухолевого процесса пищевода показал, что после хирургического лечения при наличии протяженности процесса до 3 см и более 4 см как трехлетняя, так и пятилетняя – достоверно выше, чем при комбинированной терапии, составляя $82,1 \pm 7,2\%$ (из 28 пережили 3х летний срок 23) и $46,4 \pm 4,95\%$ (из 28 пережили до 5 лет 13). Более 3 см соответственно прожили $36 \pm 9,8\%$ (из 81 пациентов дожили до 3х лет 36) и $12 \pm 6,2\%$ (из 81 дожили 5 лет только 21).

Однако, сравнительный анализ кумулятивных выживаемости по Каплан-Мейер показал, что наилучшая выживаемость достоверно отмечена при хирургическом лечении, чем при лучевом и комбинированном лечении,

медиана выживаемости при этом не превышала 13,5 месяцев. Столь низкая кумулятивная выживаемость среди пациентов 2-ой и 3-ей группы объясняется тем, что лучевому лечению были подвергнуты пациенты с высоким операционным риском и распространенными формами опухоли. Ведущей причиной отказа в хирургическом лечении был пожилой возраст (более 70 лет составили $46,7 \pm 4,05\%$) и сердечно-легочная недостаточность $11,84 \pm 2,62$. Тогда как, в 1-ой группе преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет ($46,38 \pm 3,87\%$) с сердечно-легочной патологией всего лишь в $5,42\% \pm 1,76\%$ случаев. В группе больных после комбинированного лечения преобладали в $33,33 \pm 6,8\%$ случаев в возрасте 51-60 лет с сердечно-легочной патологией в $6,25 \pm 3,49\%$ случаев. Также следует отметить, что среди больных 2-ой и 3-ей группы преобладали с распространенной формой рака пищевода. Среди пациентов, подвергнутых лучевой терапии преобладали с распространенной формой рака пищевода, т.е. IIВ – III стадии опухолевого процесса составила $62,14 \pm 4,09\%$ (87 из 140 облученных). При комбинированном лечении IIВ – III стадии имели $67,64 \pm 8,02\%$ (23 из 34 пролеченных) пациентов.

Из 64 ($39,16 \pm 6,05\%$) пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы до 3х лет дожили только после хирургического лечения только $13,84 \pm 4,28\%$ (9 из 65) и ни один из них не дожил до 5 лет.

При комбинированном лечении из 23 ($67,64 \pm 8,02\%$) с метастазами в регионарные зоны до 3х лет выжили лишь $20,58 \pm 6,93\%$ (7 из 34).

Таким образом, метастазы в регионарные лимфоузлы являются одним из ведущих прогностических факторов, которые влияют на отдаленные результаты лечения рака пищевода независимо от способа лечения. Комбинированное лечение распространенного рака пищевода следует считать основным методом терапии.

Выводы

1 - Послеоперационная летальность при резекции пищевода независимо от объема операции составила $6,54 \pm 1,69\%$. Основной причиной послеоперационной летальности явилась несостоятельность пищевода (20,0 \pm 6,7%, $p < 0,05$).

- Общая трехлетняя и пятилетняя безрецидивная выживаемость достаточно высокая, составляя соответственно $69,3 \pm 5,3\%$ и $32 \pm 5,4\%$. При адекватном выборе метода хирургического лечения трехлетняя и пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет соответственно $88,3 \pm 4,5\%$ и $43,1 \pm 6,9\%$ ($p < 0,05$).

2 Использование усовершенствованного способа пластики пищевода «цельным» желудком при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода позволяет снизить послеоперационную летальность в 2 раза (4,87 %) по сравнению с традиционной методикой пластики пищевода выкраиванием стебля из большой кривизны желудка (9,72 %) и не приводит к развитию недостаточности швов пищевода ($p < 0,05$).

3 Многофакторный анализ из 14 признаков опухоли показал, что наиболее неблагоприятными факторами влияющими на продолжительность жизни

больных раком грудного отдела пищевода являются: протяженность опухоли по пищеводу более 3х см ($r_s = 0.248513$, $p < 0,05$), инвазия опухоли мышечного слоя пищевода ($r_s = 0.188334$, $p < 0,05$) и наличие метастазов в регионарные лимфоузлы ($r_s = 0.302271$, $p < 0,05$).

4 - Хирургический метод лечения показан при раке грудного отдела пищевода с распространённостью в пределах мышечного слоя, протяженностью до 3х см и отсутствием регионарных метастазов. Медиана выживаемости составляет 24 месяца, 3х летняя выживаемость составляет $19,73 \pm 3,28 \%$, ($p < 0,05$).

- Комбинированный метод лечения эффективен при инфильтративном раке грудного отдела пищевода, независимо от локализации и протяженности опухоли, так как миграция опухолевых отсеков происходит на расстоянии до 8,0 см. Неоадьювантная лучевая терапия в комбинации с субтотальной резекции пищевода позволяет добиться 3х летней выживаемости в $20,58 \pm 6,93 \%$ случаев; Медиана выживаемости составляет 19 месяцев ($p < 0,05$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – С. 250.
- 2 Симонов Н.Н., Столяров В.И., Щукин В.В. Результаты одномоментных резекций и эзофагопластики при раке пищевода на этапах клинического внедрения // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – С. 190-198.
- 3 Morita M., Nakanoko T., Fujinaka Y. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 1757.
- 4 Корамян С.К., Корамян Н.С., Лазарян А.Н. О причинах неудовлетворительных результатов лечения рака пищевода, VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 187.
- 5 Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). – Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
- 6 Jaffer A. Ajani, Thomas A. Damico, Maria Bagstrom. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. (Excluding the proximal 5cm of the stomach). Version 4. – 2017. – P. 97
- 7 Yoshifumi Baba, Masayuki Watanabe, Naoya Yoshida, Hideo Baba. Neoadjuvant treatment for esophageal squamous cell carcinoma // World J. Gastrointest Oncol. – 2014. – Vol 6. – P. 121-128.
- 8 Арзыкулов Ж.А., Ижанов Е.Б., Абдрахманов Р.З. и др. Оценка эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных раком пищевода // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе. – 2010. – С. 166.
- 9 Kranzfelder M., Schuster T., Geinitz H., Fries H., Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer // Br J Surg. – 2011. – № 98 (6). – P. 768-783.
- 10 Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // Cancer. – 2000. – Vol. 88. – P. 988-995.
- 11 Muijs C.T., Beukema J.C., Mul V.E., Plukker J.T., Sijtsema N.M., Langendijk J.A. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma // Radiother Oncol. – 2012. – № 102 (2). – P. 303-8.
- 12 Té Vuong, Peter Szego, Marc David, Michael Evans, Josée Parent, Serge Mayrand, Robert Corns, Pascal Burtin, Sergio Faria, Slobodan Devic The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. –

2005. – Vol. 63. – Iss. 3. – P. 758-764.

13 Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Алмардонов Р.Б. и др. Видеоассистированная трансхиатальная эзофагэктомия при раке грудного отдела пищевода // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 190.

14 Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Хайрутдинов Р.В. и др. Опыт реконструктивно – восстановительных операции при раке грудного отдела пищевода // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе, 2010. – С. 191.

15 Макишев А.К., Тулетаев М.Е., Жакипбаев К.А. и др. Выбор оперативного доступа у больных раком пищевода с сопутствующей прогрессирующей патологией // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Душанбе. – 2010. – С. 192.

16 Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Конаев С.В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты использования брахиотерапии в комплексном лечении рака пищевода // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – № 4. – С. 498-496.

17 Левченко Е.В., Конаев С.В., Тюреева Е.М., и др. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 302-309.

18 Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология: национальное руководство // ГЭОТАР – Медиа. – 2014. – С. 1072.

19 Song Y., Li L., Ou Y., Gao Z. Identification of genomic alterations in esophageal squamous cell cancer // Nature. – 2014. – № 509 (7498). – P. 91-95.

20 Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14. – С. 1006-1015.

21 Melina Arnold PhD, Mathieu Laversanne MSc, Linda Morris Brown DrPH, Susan S Devesa PhD, Freddie Bray PhD. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030 // The American Journal of Gastroenterology – 2017. – Vol. 112. – P. 1247-1255.

22 Gautam K. Malhotra MS, MD, PhD, Ujwal Yanala MD, Advaitaa Ravipati MS, Matthew Follet BS, M. Vijayakumar MBBS, DNB, MCh, FRCS, Chandrakanth Are MD, MBA, FRCS, FACS. Global trends in esophageal cancer // Journal of surgical oncology. – 2017. – Vol. 115, Iss. 5. – P. 564-579.

23 Hongmei Zeng, Rongshou Zheng, Siwei Zhang, Tingting Zuo, Changfa Xia, Xiaonong Zou, Wanqing Chen. Esophageal cancer statistics in China, 2011: Estimates based on 177 cancer registries // Thoracic cancer. – 2016. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 232-237.

24 Hala El-Zimaity, Vincenzo Di Pilato, Maria Novella Ringressi, Iva Brcic, Shanmugarajah Rajendra, Rupert Langer, Bastian Dislich, Monika Tripathi, Maha Guindi, Robert Riddell. Risk factors for esophageal cancer: emphasis on infectious

agents // ANNALS of The New York Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 1434, Iss. 1. – P. 319-332.

25 Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 76-82.

26 Стилиди И.С., Бохян В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 70-75.

27 Роман Л.Д., Карачун А.М., Шостка К.Г., Костюк И.П. Методы реконструкции пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 99-108.

28 Расулов С.Р. Заболеваемость раком пищевода в Республике Таджикистан // Научно-практический журнал, ТИППМК. – 2014. – № 4. – С. 25-27.

29 Кайдарова Д.Р., Ауэзова Э.Т., Чингисова Ж.К., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015г. (статистические материалы) / под ред. Д.Р. Кайдаровой – Алматы, 2016. – С. 70-83.

30 Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохян В.Ю. и др. – Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке // Анналы хирургии. – 2005. – № 3. – С. 27-32.

31 Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 560.

32 Мельников О.Р. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 66-69.

33 Стилиди И.С., Кононец П.В., Ширяев С.в. и др. Возможности улучшения качества жизни после одномоментной субтотальной резекции пластики пищевода по поводу рака. // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 21-28.

34 Мусулманбеков К.Ж. Лечение рака пищевода: автореф. ... докт. мед. наук. – М., 1980. – С. 77-89.

35 Фокеев С.Д., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. и др. Зависимость продолжительности жизни при раке пищевода от выбора лечения // Проблемы клинической медицины. – 2006. – № 3. – С. 50-53.

36 Щербаков А.М., Симонов Н.Н., Канаев С.В. и др. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 91-98.

37 Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 76-82.

38 Sushanth Reddy, Jacob A.Swords, Mary Glenn Waldrop, Carlo M. Contreras, Martin J.Heslin, Benjamin Wei. Effect of nodal status compared to tumor response after neoadjuvant radiation on outcomes for patients with esophageal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35. – № 4. – P. 147-147.

- 39 Мукашева Т.М., Азизов Я.Ж., Тлеугабилов Т.А., Ким В.Б. Высокотехнологическая методика лучевой терапии в лечении рака пищевода. – Вестник АГИУВ. – 2016. – № 4. – С. 84-86.
- 40 Кубе Р., Реймер А., Клюге Е. и др. Хирургическое лечение злокачественных новообразований пищевода // Хирургия. – 2009. – № 9. – С. 50-54.
- 41 Yuji Tachimori, Soji Ozawa, Hodaka Numasaki, Mitsuhiro Fujishiro, Hisahiro Matsubara, Tsuneo Oyama, Masayuki Shinoda, Yasushi Toh, Harushi Udagawa, Takashi Uno. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan // Esophagus. – 2016. – Vol. 13, Iss. 2. – P. 110-137.
- 42 Orringer M.B., Marshal B., Chang A.C. Two Thousand Transhiatal Esophagectomies. Changign Trends, Lessons Learned // Annals of Surgery. – 2007. Vol. 246. – № 3. – P. 363-374.
- 43 Matthias Felix Haefner, Kristin Lang, Vivek Verma, Stefan Alexander Koerber, Lorenz Uhlmann, Juergen Debus, Florian Sterzing. Neoadjuvant versus definitive chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer // Strahlentherapie und Onkologie. – 2018. – Vol. 194, Iss. 2. – P. 116-124.
- 44 Steffen Thomas, Dietrich Daniel, Schnider Annelies, Kettelhack Christoph, Huber Olivier, Marti Walter R., Furrer Markus, Gloor Beat, Schiesser Marc, Thierstein Sandra, Brauchli Peter, Ruhstaller Thomas. Recurrence Patterns and Long-term Results After Induction Chemotherapy, Chemoradiotherapy, and Curative Surgery in Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 269, Iss. 1. – P. 83-87.
- 45 Lucas Goense, Els Visser, Nadia Haj, Mohammad, Stella Mook, Rob H.A. Verhoeven, Gert J. Meijer, Peter S. N. van Rossum, Jelle P. Ruurda, Richardvan Hillegersberg. Role of neoadjuvant chemoradiotherapy in clinical T2N0M0 esophageal cancer: A population-based cohort study // European Journal of Surgial. – 2018. – Vol. 44, Iss. 5. – P. 620-625.
- 46 Makoto Sohda, Hiroyuki Kuwano. Current status and future prospects for esophageal cancer treatment // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2017. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-11.
- 47 Абзалбек Е. Неoadъювантная химиолучевой терапии рака пищевода // Вестник КРСУ. – 2014. – Т. 14. – № 1. – С. 176-178.
- 48 Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М. и др. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с приенением брахиотерапии высокой мощности // Сибирский онкологический журнал. – 2017 – № 6 (1). – С. 71-75.
- 49 Isono K., Ochiai T., Okuyama K., Onoda Sh. The Treatment of Lymph Node Metastasis from Esophageal Cancer by Extensive Lymphadenectomy // Jpn.J. Surg. – 1990. – Vol. 20. – № 2. – P. 151-157.
- 50 Kato H., Tachimoro Y. Watanabe H. et al. Lymph Node Metastasis in Thoracic Esophageal Carcinoma // J.surg. Oncol. – 1991. – Vol. 48. – P. 106-111.
- 51 Rise Th.W., Zuccaro Gr., Adelstein D.J. Esophageal carcinoma: Depth of tumor invasion is prediction of regional lymph node status. In the Seventh World

Congress of the international Society for Diseases of the Esophagus. – Montreal, 1998. – P. 787-792.

52 Stilidi I., Davydov M., Bokhyan V., Suleymanov E. Subtotal Esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer // *Europ. J. Cardio-thoracic. Surg.* – 2003. – Vol. 23. – P. 415-420.

53 Ильин И.А. Результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагопластики и локализации пищеводного анастомоза // *Злокачественные опухоли.* – 2016. – № 4. – С. 232-233.

54 Урсол Г.Н. Способы хирургического лечения рака пищевода // *Медичні науки.* – 2015. – № 3/4 (8). – С. 19-26.

55 Толстокоров А.С., Рамзанов Э.Н., Дергунова С.А. Современный подход к хирургическому лечению рака пищевода. – 2016. – С. 216-218.

56 Altorki N.K., Skinner D. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymph node dissection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 113 (3). – P. 538-544.

57 Кит О.И., Базаев А.Л., Новикова И.А., Гранкина А.О., Бондаренко Е.С., Селютина О.Н., Максимов А.Ю. Клинические и морфологические факторы прогноза и параметры клеточного цикла при раке пищевода // *Научный журнал КубГАУ.* – 2016. – № 124 (10). – С. 1-10.

58 Isono K. Onoda H., Nakayama K. Recurrence of intrathoracic esophageal cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 15. – P. 49-60.

59 Fujita H. Kakegawa T., Tanaka H. et al. Prognostic factors in esophageal cancer: retrospective evaluation of extended radical lymphadenectomy and adjuvant therapy // *Diseases of the Esophagus.* – 1995. – Vol. 105 – P. 654-662.

60 Altorki N., Kent M., Ferrara C., Port J. Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236. – № 2. – P. 177-183.

61 Walsh Th., Noonan N., Hollywood D. A Comparison Of Multimodal Therapy and Surgery For esophageal Adenocarcinoma // *N.Engl. J.Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 462-467.

62 Laterza E., de' Manzoni G., Tedesco P. Induction Chemo-Radiotherapy for Squamous cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: Long-Term results of a Phase II study // *Ann. Surg.Oncol.* – 1999. – Vol. 6/8. – P. 777-784.

63 Entwistle J., Goldberg M. Multimodality Therapy for Resectable Cancer of the Thoracic esophagus // *Ann. Thoracic Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 1009-1015.

64 Ильин И.А., Малькевич В.Т. Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения рака пищевода при различных типах оперативного вмешательства // *Новости хирургии.* – 2015 – Т. 23. – № 6. – С. 658-665.

65 Малькевич В.Т., Ильин И.А. Сравнительная оценка результатов различных вариантов реконструктивной эзофагопластики при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке // *Новости хирургии.* – 2014. – № 22 (4). – С. 463-469.

- 66 Ильин И.А., Малькевич В.Т. Отдаленные результаты хирургического лечения рака пищевода при различных типах оперативных вмешательств // Онкологический журнал. – 2016. – Т. 10. – № 1 (37). – С. 84-92.
- 67 Давыдов М.И. Эволюция онкохирургии и ее перспективы. Рак пищевода. // Проблемы клинической медицины. – 2005. – № 1. – С. 10-11.
- 68 Дмитриев Е.Т., Михайлова Н.В. Современное лечение рака пищевода // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 81-88.
- 69 Kelsen D.P., Ginsberg R., Pajak T.F. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer // N.Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 197-198.
- 70 Medical Research Council Oesophageal cancer working Group. Surgical resection with or without postoperative chemotherapy in esophageal cancer: a randomized controlled trial. Lancet. – 2002. – № 359. – P. 1727-33.
- 71 Malthaner R., Fenlon D. preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrain review). – Oxford: In the Cochrain librar, 2004. – Iss. 3. – P. 1.
- 72 Urschel J.D., Vasan H. A. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery alone for resectable esophageal cancer // Am.J.surg. – 2003. – Vol. 185. – P. 538-543.
- 73 Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. – М., 2007. – С. 177-181.
- 74 Дмитриев Е.Т., Михайлов Н.В. Трансхиатальная эзофагэктомия против трансторакальной при раке пищевода (обзор зарубежной литературы) // Поволжский онкологический вестник. – 2013. – № 1. – С. 54-59.
- 75 Isono K. Sato H., Nakayama K. results of nationwide study on three-field lymph node dissection of esophageal cancer // Oncology. – 1992. – Vol. 19. – P. 411-420.
- 76 Ide H., Eguchi R., Naramura T., Hayasbi K., Kobayashi A. et al. The radical operation of thoracic esophageal with cervical lymph node metastasis // Material of the VII World Congress of the International Society for Diseases of the esophagus. – 1998. – № 1. – P. 501-504.
- 77 Akiyama H., Tsusumaru M., Udagawa H. radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus // Ann.Surg. – 1994. – Vol. 220 (3). – P. 364-373.
- 78 Kato H., Tachibori Y., Watanabe H., Lizuka T., Terui S., et al. Lymph Node Metastasis in Thoracic Esophageal Carcinoma. // J.Surg.Onco. – 1991. – Vol. 48. – P. 105-110.
- 79 Kitamura M., Suzuki H., Saito R. Optimal extent of lymph node dissection for thoracic esophageal cancer – is two-field node dissection acceptable // Materials of the VII World Congress of the international Society for diseases of the Esophagus. – 1998. – P. 254-258.
- 80 Matsubara T. Is cervical involvement a sign of incurable disease in cancer of the thoracic esophagus? // I.Thorac.Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 15. – P. 1224-1225.

81 Hosteller W., Swisber S.G., Correa A.M., Hess A.V. Treatment Outcomes of Resected Esophageal Cancer // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236. – № 3. – P. 376-385.

82 Fujita H. Sweyosbi S., Tanaka T., Fujii T., Tob U. et al. Optimal Lymphadenectomy for Squamous Cell Carcinoma in the Thoracic Esophagus: comparing the Short – and Long-Term Outcome among the Four Types of Lymphadenectomy // *Word J. surg.* – 2003. – Vol. 27. – P. 571-579.

83 Harrison J.E. Is esophageal cancer a surgical disease? // *J.Surg.Oncol.* – 2000. – Vol. 75. – P. 227-231.

84 Orringer M.B. Partial median Sternotomy: Anterior approach to the upper Thoracic Esophagus // *I.Thorac. Cardiovasc.Surg.* – 1984. – Vol. 87. – P. 124-129.

85 Orringer M.B., Marshall B., Lannetoni M.D. Eliminating The Cervical Esophagogastric Anastomotic Leak With A Side – To – Side Stapled Anastomosis // *I.Thorac.cariovasc.Surg.* – 2000. – Vol. 119. – P. 277-288.

86 Orringer M.B., Marshall B., Lannetoni M.D. Transhiatal Esophagectomy for Treatment of Benign and Malignant Esophageal Disease // *Word.I.Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 196-203.

87 Font A., Arellano A., Fernandez-Llamazares I. Week-ly docetaxel with concomitant radiotherapy in patients with inoperable oesophageal cancer // *Clin.Transl.Oncol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 177-182.

88 Stok Y., n Fuwa A. Matsumoto. Outcomes of radiotherapy for inoperable locally advanced (T4) esophageal cancer- retrjspective analysis // *Radiat. Med.* – 2001. – Vol. 19. – P. 231-235.

89 Ohtsu A., Boku N., Muro K. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus // *J.Clin.Onkol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2915-2921.

90 Andreas Probst, Daniela Aust, Bruno Märkl, Matthias Anthuber, Helmut Messmann. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection // *Endoscopy.* – 2015. – № 47 (02). – P. 113-121.

91 Smita Sihag, Andrzej S. Kosinski, Henning A. Gaissert, Cameron D. Wright MD, Paul H. Schipper MD. Minimally invasive versus open esophagectomy for esophageal cancer: a comparison of early surgical outcomes from the society of thoracic surgeons national database // *Fifty-first Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons.* – San Diego, 2015. – P. 1281-1289.

92 Babatunde A.Yerokun , Zhifei Sun, Chi-Fu Jeffrey Yang, Brian C. Gulack, Paul J. Speicher, Mohamed A. Adam, Thomas A. D'Amico, Mark W. Onaitis, Mark F. Berry, Matthew G. Hartwig. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Population-Based Analysis // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2016. – Vol. 102, Iss. 2. – P. 416-423.

93 Собиров Д.Р. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака пищевода с использованием традиционного и миниинвазивного методов // *Акушерство и гинекология.* – 2015. – № 1 (86). – С. 85-88.

94 Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Андрейцев И.Л., Аблицов А.Ю., Янкин П.Л., Папоян Г.М. Робот-ассистированная

экстирпация пищевода по поводу рака пищевода с одномоментной эзофагопластикой желудочной трубкой // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 2. – Т. 9. – С. 112-116.

95 Марийко В.А., Кузнецов Т.В. Современные тенденции видеоторакоскопической хирургии рака пищевода // Journal of New Medical Technologies. – 2016. – Vol. 23. – № 3. – P. 253-264.

96 Pingani R., Martin C.L., Cox M.R. Transhiatal versus Ivor-Lewis oesophagectomy: is there a difference? // Aust.N.Z.J.Surg. – 1999. – Vol. 69. – P. 187-194.

97 Hulscher J.B. Van Sandick J.W., De Boer A.G., Wijnhoven, B.P.L. et al. Extended Transthoracic Resection Compared With Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus // N.Engl. J.Med. – 2002. – Vol. 347. – № 21. – P. 1662-1669.

98 Сабиров Д.Р. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных раком пищевода с использованием традиционного - мини-инвазивного метода // Клиническая онкология. – 2015. – № 1. – С. 11-14.

99 Ковайкин А.Г., Чичеватов Д.А. При снижении фатальных осложнениях внутриплевральной эзофагопластики при раке пищевода и гастроэзофагеальном раке // Льяновский медико-биологический журнал. – 2014. – С. 31-36.

100 Васильев Р.Х., Беличенко И.А., Бобет Ж., Станулис А.И. Сравнительная оценка методов гастростомии // Хирургия. – 1983. – № 4. – С. 86-89.

101 Скобелкин О.К., Топчиашвили З.А., Тельных М.Ю., Коньков М.Ю. Паллиативное лечение рака пищевода: современные направления // Рос. мед. журн. – 1996. – Т. 4. – № 7. – С. 8-18.

102 Parker C.H., Peurd D.A. Palliative treatment of esophageal carcinoma using esophageal dilation and prosthesis // Gastroenteral Clin North Am. – 1991. – Vol. 20. – P. 717-29.

103 Носов И.Б., Вальков М.Ю., Назаров А.Ю., Бобрецов А.И. комбинированный метод коррекции дисфагии при неоперабельном стенозирующем раке пищевода и кардии // Бюллетень СГМУ. – 2012. – № 2. – С. 90-95.

104 Кувшинов Ю.П., Поддубный Б.К., Ефимов О.Н. Эндоскопическая хирургия опухолевых и послеоперационных стенозов у больных раком пищевода и желудка // Современная онкология. – 2000. – № 3. – С. 72-78.

105 Agha Z., Whitehouse W. Carcinoma of the esophagus: its varied radiological features // Mt. Sinai J. Med. – 1984. – Vol. 51. – P. 430-440.

106 Жураев Ш.Ш. Чрескожная эндоскопическая гастростомия // Вестник хирургии Казахстана. – 2013. – № 2. – С. 27-31.

107 Оразбаев Б.А., Мусулманбеков К.Ж., Букенов А.М. Идеология лечения рака пищевода // Журнал «Медицина и экология». – 2018. – № 2 (87). – С. 30-40.

- 108 Букенов А.М., Оразбаев Б.А. Идеология лечения распространенных форм рака пищевода // Матер. междунар. конф. мол. учен. и студ. «Мир науки и молодежь: тенденции и новые горизонты» – Караганда, 2017. – С. 308.
- 109 Orazbayev B., Bukenov A., Musulmanbekov K. Morbidity of esophageal cancer in the Karaganda region (Kazakhstan) // Журнал «Palliative Medicine», материалы VII конференции по паллиативной медицине в Польше. – Варшава, 2018. – С. 48.
- 110 Оразбаев Б.А., Букенов А.М. Заболеваемость раком пищевода в Карагандинской области Республики Казахстан // Матер. междунар. науч.-практич. конф. «Наука и образование в современном мире». – Караганда, 2018. – С. 276-277.
- 111 Оразбаев Б.А., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С. Хирургическое лечение рака пищевода // Матер. VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с междунар. участием. – Алматы, 2017. – С. 76.
- 112 Оразбаев Б.А., Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С. Пластика пищевода «цельным» желудком при раке грудного отдела пищевода // Журнал «Медицина и экология» – 2018. – № 4 (89). – С. 87-91.
- 113 Пат. Республики Казахстан. Пластика пищевода «цельным» желудком при раке грудного отдела пищевода / Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж., Шауенов Е.С., Оразбаев Б.А. – № 33278; заяв. 03.05.17; опубл. 12.11.18, Бюл. № 43. – 3 с.
- 114 Оразбаев Б.А., Букенов А.М. Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени // Журнал «Вестник КазНМУ» – 2019. – № 1. – С. 144-147.
- 115 А.с. 1797. Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени / И.С. Ким, Б.А. Оразбаев, М.Н. Муратбеков, А.М. Букенов; опубл. 01.06.2018. – 2 с.
- 116 Оразбаев Б.А., Букенов А.М. Перспективы комбинированного лечения распространенных форм рака пищевода // Матер. VI съезда онкологов и радиологов Казахстана с междунар. участием. – Алматы, 2017. – С. 76.
- 117 Оразбаев Б.А., Джирзановский Т., Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж. Лечение распространенных форм рака грудного отдела пищевода // Журнал «GEORGIAN MEDICAL NEWS». – 2018. – № 7-8. – С. 29-34.
- 118 Orazbayev B., Bukenov A., Musulmanbekov K. Analysis of Treatment Results of the Thoracic Part of Oesophageal Cancer // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – С. 82-87.
- 119 Оразбаев Б.А., Букенов А.М. Результаты лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости факторов прогноза и способа лечения // Матер. IV Петербургского междунар. онкологич. форума «Белые ночи». – 2018. – С. 94.
- 120 Оразбаев Б.А., Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж. Многофакторный анализ выживаемости больных раком грудного отдела пищевода в зависимости от факторов прогноза // Матер. междунар. конф. мол. учен. и студ. «Мир науки и молодежь: эра стремительных изменений». – Караганда, 2018. – С. 63-64.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Кодификатор

1. Пол:

- 1) муж;
- 2) жен.

2. Место жительства:

- 1) г. Караганда;
- 2) область и регионы.

3. Национальность:

- 1) казахи;
- 2) славяне;
- 3) корейцы;
- 4) другие.

4. Возраст:

- 1) меньше 30 лет;
- 2) 31-40;
- 3) 41-50;
- 4) 51-60;
- 5) 61-70;
- 6) 71 и более.

5. Сопутствующая патология:

- 0) нет;
- 1) сердечно-сосудистые патологии;
- 2) легочные патологии;
- 3) сердечно-легочные патологии;
- 4) болезни ЖКТ;
- 5) другие.

6. Локализация опухоли:

- 1) нижнегрудной отдел пищевода;
- 2) среднегрудной отдел пищевода;
- 3) верхнегрудной отдел пищевода.

7. Стадия TNM:

- 1) стадия IA, T1N0M0;
- 2) стадия IB, T2N0M0;
- 3) стадия IIA, T3N0M0;
- 4) стадия IIB, T1, T2N1M0;
- 5) стадия IIIA, T4aN0M0; T3N1M0; T1,2N2M0;
- 6) стадия IIIB, T3N2M0;
- 7) стадия IIIC, T4aN1,2M0; T4bN0-3M0; T0-4N3M0.

8. Гистология:

- 1) плоскоклеточная карцинома с ороговением;
- 2) плоскоклеточная карцинома без ороговения;

- 3) аденокарцинома;
- 4) недифференцированный рак.

9. *Регионарные метастазы:*

- 0) нет;
- 1) МТС в параэзофагеальные лимфоузлы;
- 2) МТС в паракардиальные лимфоузлы;
- 3) МТС в лимфоузлы по ходу лев.желудочной артерии;
- 4) МТС неизвестны.

10. *Протяженность опухоли:*

- 1) до 3,0 см;
- 2) 3-5см;
- 3) 6-7см;
- 4) более 7см.

11. *Инвазия опухоли:*

- 1) слизистый, подслизистый слой пищевода;
- 2) мышечный слой пищевода;
- 3) адвентиция пищевода;
- 4) соседние структуры.

12. *Виды спец методов лечения:*

- 1) хирургическое лечение;
- 2) радикальная лучевая терапия;
- 3) предоперационное лучевое+хирургическое лечение.

13. *Виды хирургического лечения:*

- 0) не было хир лечения;
- 1) субтотальная резекция среднегрудного отдела пищевода с двухзональной лимфодиссекцией;
- 2) резекция нижнегрудного отдела пищевода с резекцией проксимального отдела пищевода с двухзональной лимфодиссекцией.

14. *Послеоперационные осложнения*

- 0) нет;
- 1) послеоперационная пневмония;
- 2) недостаточность швов анастомоза;
- 3) кровотечение;
- 4) медиастинит, эмпиема;
- 5) некроз трансплантата.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Корреляция по Спирмену

Таблица Б.1 – Корреляция по Спирмену

КОРРЕЛЯЦИЯ ПО СПИРМЕНУ	пол-К	место жительства -К	национальность-К	возраст-К	соп патология -К	локализация опухоли-К	стадия по TNM-К	гистология-К	регионарные МТС-К	протяженность опухоли-К	инвазия опухоли-К	способ спец мет леч-К	виды хир лечения-К	п/о осложнение-К	жив-0, умер-1	отд результаты-К	рецидив -К	прогрессирования-К	п/о летальность-К	причина смерти -К
пол-К	1,000000	-0,056676	-0,038672	0,186207	0,081708	0,072658	-0,067633	-0,036800	0,036495	0,041864	0,032934	0,064050	-0,091904	-0,100258	-0,039133	0,019678	-0,027737	0,006838	-0,105511	-0,051947
место жительства -К	-0,056676	1,000000	-0,133175	-0,015049	-0,099633	0,053943	0,044826	-0,021571	-0,012571	0,060928	-0,004838	0,051866	0,004728	0,026781	0,043373	-0,024295	0,090933	0,018491	-0,045854	0,037106
национальность-К	-0,038672	-0,133175	1,000000	0,074637	0,093204	0,045672	-0,080570	0,012076	0,075018	-0,031028	-0,006138	0,062195	-0,107459	-0,049142	0,016170	-0,066564	-0,034740	-0,059898	-0,019195	0,050629
возраст-К	0,186207	-0,015049	0,074637	1,000000	-0,152982	-0,052258	-0,145359	0,021758	0,277693	0,005280	0,143176	0,103083	-0,311154	-0,035828	0,004974	-0,092614	0,022156	-0,116541	-0,010108	0,051334
соп патология-К	0,081708	-0,099633	0,093204	-0,152982	1,000000	0,054740	-0,111743	-0,001583	-0,082338	0,002905	-0,085403	-0,021886	0,017593	0,050471	0,002894	0,002337	-0,036640	-0,003500	0,075826	0,004296
локализация опухоли-К	0,072658	0,053943	0,045672	-0,052258	0,054740	1,000000	-0,154917	-0,014092	0,243261	0,088066	0,039927	0,360266	-0,452060	-0,064567	0,074182	-0,089776	0,028089	-0,018691	0,009704	0,059321
стадия по TNM-К	-0,067633	0,044826	-0,080570	-0,145359	-0,111743	-0,154917	1,000000	-0,003124	0,176444	0,313360	0,444482	0,013654	0,195264	0,025597	0,175243	-0,151769	-0,060806	0,168087	-0,002076	0,101163
гистология-К	-0,036800	-0,021571	0,012076	0,021758	-0,001583	-0,014092	-0,003124	1,000000	0,164874	0,027158	0,010115	0,011678	-0,084498	-0,036867	-0,020272	-0,055125	-0,095837	-0,013127	-0,102486	-0,028090
регионарные МТС-К	0,036495	-0,012571	0,075018	0,277693	-0,082338	0,243261	0,176444	0,164874	1,000000	0,311595	0,320403	0,481782	-0,796160	-0,282472	0,253096	-0,342697	-0,139073	0,144985	-0,152037	0,142816
протяженность опухоли-К	0,041864	0,060928	-0,031028	0,005280	0,002905	0,088066	0,313360	0,027158	0,311595	1,000000	0,511885	0,328274	-0,197059	-0,037562	0,245164	-0,248513	-0,073079	0,161005	-0,026862	0,153369
инвазия опухоли-К	0,032934	-0,004838	-0,006138	0,143176	-0,085403	0,039927	0,444482	0,010115	0,320403	0,511885	1,000000	0,147970	-0,232906	0,006495	0,292407	-0,188334	-0,046700	0,200102	0,019704	0,200251
способ спец мет леч-К	0,064050	0,051866	0,062195	0,103083	-0,021886	0,360266	0,013654	0,011678	0,481782	0,328274	0,147970	1,000000	-0,548521	-0,165506	0,147251	-0,218658	-0,112011	0,074135	-0,118319	0,108960
виды хир лечения-К	-0,091904	0,004728	-0,107459	-0,311154	0,017593	-0,452060	0,195264	-0,084498	-0,796160	-0,197059	-0,232906	-0,548521	1,000000	0,233627	-0,213242	0,302271	0,067318	-0,071261	0,139589	-0,141011
п/о осложнения-К	-0,100258	0,026781	-0,049142	-0,035828	0,050471	-0,064567	0,025597	-0,036867	-0,282472	-0,037562	0,006495	-0,165506	0,233627	1,000000	0,094949	-0,057800	0,091380	-0,104094	0,361218	0,215610
жив-0, умер-1	-0,039133	0,043373	0,016170	0,004974	0,002894	0,074182	0,175243	-0,020272	0,253096	0,245164	0,292407	0,147251	-0,213242	0,094949	1,000000	-0,571217	0,077971	0,525006	0,115811	0,809019
отд результаты-К	0,019678	-0,024295	-0,066564	-0,092614	0,002337	-0,089776	-0,151769	-0,055125	-0,342697	-0,248513	-0,188334	-0,218658	0,302271	-0,057800	-0,571217	1,000000	0,031349	-0,155124	-0,202283	-0,450949
рецидив -К	-0,027737	0,090933	-0,034740	0,022156	-0,036640	0,028089	-0,060806	-0,095837	-0,139073	-0,073079	-0,046700	-0,112011	0,067318	0,091380	0,077971	0,031349	1,000000	-0,131275	-0,028946	-0,000725
прогрессирования-К	0,006838	0,018491	-0,059898	-0,116541	-0,003500	-0,018691	0,168087	-0,013127	0,144985	0,161005	0,200102	0,074135	-0,071261	-0,104094	0,525006	-0,155124	-0,131275	1,000000	-0,194219	0,000248
п/о летальность-К	-0,105511	-0,045854	-0,019195	-0,010108	0,075826	0,009704	-0,002076	-0,102486	-0,152037	-0,026862	0,019704	-0,118319	0,139589	0,361218	0,115811	-0,202283	-0,028946	-0,194219	1,000000	0,298440
причина смерти -К	-0,051947	0,037106	0,050629	0,051334	0,004296	0,059321	0,101163	-0,028090	0,142816	0,153369	0,200251	0,108960	-0,141011	0,215610	0,809019	-0,450949	-0,000725	0,000248	0,298440	1,000000

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт внедрения НИР «Пластика пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода»

АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
«Областной онкологический диспансер», г.Караганда
(наименование учреждения, где внедряется работа)



Наименование предложения: **Пластика пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода.**

Работа включена из **НИР НАО «МУК» (2016-2019г.)**
(союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать).

Форма внедрения **Пластика пищевода при раке «цельным» желудком при резекции грудного отдела пищевода**
(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее –указать)

Ответственные за внедрение и исполнитель
Шауенов Е.С., Оразбаев Б.А., Букенов А.М., Мусулманбеков К.Ж..

Эффективность внедрения
Уменьшения послеоперационных осложнения, в частности, в виде несостоятельности швов анастомоза.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:
Рекомендуется - дальнейшее использования данного способа пластики при резекции грудного отдела пищевода.

Сроки внедрения в течение 2016-2018 года

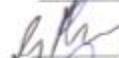
Председатель комиссии:
Зам. директор по лечебной работе, к.м.н.

 Шерстов С.Ю.

Члены (ответственные за внедрение):
Зав кафедрой онкологии, к.м.н., доцент

 Кабильдина Н.А.

К.м.н., доцент кафедры

 Тургунов М.Б.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Сирота В.Б.

Исполнители:
Зав. торакальным отделением, д.м.н.

 Шауенов Е.С.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Букенов А.М.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Мусулманбеков К.Ж.

Докторант (PhD) кафедры онкологии

 Оразбаев Б.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения НИР «Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени»



АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
«Областной онкологический диспансер», г.Карганда
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения

Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени.

Работа включена из **НИР НАО «МУК» (2016-2019г.)**

(союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения **эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода**

(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее –указать)

Ответственные за внедрение и исполнитель

Оразбаев Б.А., Ким И.С. Букенов А.М..

Эффективность внедрения

Уменьшения послеоперационных осложнений, ранняя реабилитация.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Рекомендуется - дальнейшее использования данного способа эндоскопической гастростомии при стенозе пищевода.

Сроки внедрения в течение 2016-2018 года

Председатель комиссии:

Зам. директор по лечебной работе, к.м.н.

 Шерстов С.Ю.

Члены (ответственные за внедрение):

Зав кафедрой онкологии, к.м.н., доцент

 Кабильдина Н.А.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Мусулманбеков К.Ж.

К.м.н., доцент кафедры

 Тургунов М.Б.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Сирота В.Б.

Зав. торакальным отделением, д.м.н.

 Шауенов Е.С.

Исполнители:

Докторант (PhD) кафедры онкологии

 Оразбаев Б.А.

Д.м.н., профессор кафедры онкологии

 Букенов А.М.

Врач-эндоскопист диагност. отделения

 Ким И.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Патент на изобретение

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ **33278**

ӨНЕРТАБЫСҚА / НА ИЗОБРЕТЕНИЕ / FOR INVENTION

 (21) 2017/0345.1
(22) 24.04.2017

Қазақстан Республикасы өнертабыстары мемлекеттік тізілімінде тіркеу күні / Date of the registration in the State Register of Inventions of the Republic of Kazakhstan: 12.11.2018

(54) Кеуде бөлігін резекциялауда "толық" асқазанның катерлі ісігі кезіндегі ұлтабардың пластикалық тасілі
Способ пластики пищевода при раке "цельным" желудком при резекции грудного отдела пищевода
Method of esophagoplasty for cancer with "whole" stomach with resection of the thoracic esophagus

(73) Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Қарағанды мемлекеттік медицина университеті" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Карагандинский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)
"Karaganda State Medical University" Republican State Enterprise on the Right of Economic Management of The Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan (KZ)

(72) Букенов Ахат Мухамедиевич (KZ) Bukenov Akhat Mukhamediyevich (KZ)
Мусылманбеков Кани Жұмкенович (KZ) Musulmanbekov Kani Zhumkenovich (KZ)
Шауенов Ергали Солтыбекұвич (KZ) Shaenov Yergali Soltybekovich (KZ)
Оразбаев Бекжан Алыпбаевич (KZ) Orazbayev Bekzhan Alipbayevich (KZ)

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РТИ «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of RSE «National institute of intellectual property»

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Удостоверения автора

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРДЫҢ КУӘЛІГІ
УДОСТОВЕРЕНИЕ АВТОРА**

№ 105625

Оразбаев Бекжан Алипбаевич (KZ)

және/и Буkenов Ахат Мухамедиевич (KZ); Мусулманбеков Кани Жумкенович (KZ);
Шауенов Ергали Солтыбекович (KZ)

*өнертабыс авторы(лары) болып табылатындығы осымен куәландырылады
является(ются) автором(ами) изобретения*

(11) 33278

(54) Кеуде бөлігін резекциялауда "толық" асқазанның қатерлі ісігі кезіндегі ұлтабардын
пластикалық тәсілі
Способ пластики пищевода при раке "цельным" желудком при резекции грудного отдела
пищевода

(73) Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің "Қарағанды мемлекеттік
медицина университеті" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік
кәсіпорны (KZ)
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
"Карагандинский государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Республики Казахстан (KZ)





«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Свидетельство на объект авторского права

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 1497 1 июня 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве юстиции Республики Казахстан зарегистрированы исключительные имущественные права на объект авторского права под названием «Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени» (произведение науки), авторами которого по заявлению авторов являются Ким Иван Сергеевич, Орабаев Бекжан Алипбаевич, Мурагбеков Мухидин Нуракович, Буkenov Акат Мухамедиевич.

По заявлению авторов исключительные имущественные права на объект авторского права, созданный 2 марта 2018 года, принадлежат Ким И.С., Орабаеву Б.А., Мурагбекову М.Н., Буkenову А.М. и авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного объекта не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 4992 от 1 июня 2018 года имеется.

Визе-министр  Н. Пан

ИС 2948

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК

№ 1497 1 маусым 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде авторлардың отінші бойынша авторлары Иван Сергеевич Ким, Бекжан Алипбаевич Орабаев, Мухидин Нуракович Мурагбеков, Акат Мухамедиевич Буkenov болып табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкілік құқықтар «Усовершенствованная эндоскопическая гастростомия при стенозе пищевода 3-4 степени» (ғылыми туынды) атауымен тіркелгені куәландырылады.

Авторлардың отінші бойынша авторлық құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлкілік құқықтар және 2018 жылғы 2 наурызда жасалған объект І.С. Кимге, Б.А. Орабаевқа, М.Н. Мурагбековке, А.М. Буkenовке тиесілі және авторлар жоғарыда көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік береді.

Тізілімде 2018 жылғы 1 маусымда жасалған № 4992 жаза бар.

Визе-министр  Н. Пан

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Решение Комитета по биоэтике

**Решение Комитета по биоэтике
Карагандинского государственного медицинского университета**

Заседание № 112
Протокол № 112

Дата (Д/М/Г) 31.10.2016г.
Присвоенный номер 266

Название протокола: «Выбор метода лечения рака грудного отдела пищевода в зависимости от факторов прогноза».					
Основной исследователь:	Оразбаев Бекжан Алипбаевич				
Институт:	Карагандинский государственный медицинский университет				
Рассмотренные элементы	<input checked="" type="checkbox"/> Приложены <input type="checkbox"/> Не приложены				
Повторное рассмотрение <input type="checkbox"/> да <input checked="" type="checkbox"/> Нет	Дата предыдущего рассмотрения:				
Решение:	<input checked="" type="checkbox"/> Разрешено (Р) <input type="checkbox"/> Разрешено с рекомендациями (Рек) <input type="checkbox"/> Повторная заявка (ПЗ) <input type="checkbox"/> Не разрешено (НР)				
№.	Голосование членов КБЭ	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Бакирова Р.Е.	✓			
2	Нурсултанова С.Д.	✓			
3	Сорокина М.А.	✓			
4	Ауэзова М.Х.	✓			
5	Калиева Ш.С.	✓			
6	Пономарева О.А.	✓			
7	Табриз Н.С.	✓			
8	Тулеутаева С.Т.	✓			
9	Абеуова Б.К.	✓			
10	Омаркулов Б.К.	✓			
11	Гитнер Е.С.				
12	Рахметова А.М.	✓			
13	Санаубаева Д.С.	✓			

Примечание: Р - Разрешено; Рек - Разрешено с рекомендациями;
ПЗ - Повторная заявка; НР - Не разрешено

Подпись: _____

Председатель: **д.м.н.
Бакирова Р.Е.**

Дата 31.10.2016 г.



.....
Ответственный секретарь
Сманлова А.А.