

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА

В.Т.Малькевич, В.В.Жарков, И.А.Ильин

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова (г. Минск)

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РАКУ СТРАВХОДУ

Резюме. Удосконалення підходів до лікування раку стравоходу відбувається в двох напрямках: розширення показань до хірургічного лікування за рахунок впровадження комбінованих і симультанних втручань у поєднанні з розширеною лімфодисекцією; підвищення ефективності хірургічного компонента лікування за рахунок комбінованого та комплексного підходів із застосуванням передопераційної променевої терапії та ад'ювантної поліхіміотерапії. Питання про перевагу неоад'ювантних та ад'ювантних методів лікування залишається дискусійним. Подальше поліпшення результатів комбінованого лікування спрямоване на вдосконалення хірургічного методу за рахунок зниження ризику розвитку післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: рак стравоходу, хірургічне лікування, комбіноване лікування.

Лечение рака пищевода (РП) является одной из наиболее сложных проблем современной онкологии. Это обусловлено трехзональной локализацией органа, тесной взаимосвязью с жизненно важными структурами средостения, высоким метастатическим и инвазивным потенциалом. Многообразие подходов к лечению, а также высокий риск развития хирургических осложнений определяют повышенный интерес к данному разделу онкохирургии. В последнее время остаются неудовлетворительными результаты лечения РП у пациентов с сопутствующей патологией. Особенностью контингента пациентов является пожилой возраст, наличие конкурирующей ишемической болезни сердца и других заболеваний на фоне отягощенного анамнеза и вредных привычек, алиментарное и паранеопластическое истощение. Исходный статус пациентов существенным образом влияет на частоту и структуру послеоперационных осложнений и летальности. При этом основным методом лечения остается хирургический.

Хирургическое лечение. Современным направлением развития хирургии РП является выполнение одномоментных вмешательств, включающих резекционный и реконструктивный этапы, что позволяет достичь наилучшего функционального результата, косметического эффекта и качества жизни пациентов [1]. Общая 5-летняя выживаемость не превышает

4-25%, что связано с распространенностью опухолевого процесса у большинства пациентов к моменту начала лечения – III-IV стадия у 65-75% пациентов с поражением регионарных лимфоузлов (ЛУ) – pN+ [2]. Результаты хирургического лечения в первую очередь зависят от распространенности опухолевого процесса. По данным P.C.Enzinger [3], 5-летняя выживаемость при 0 стадии составляет более 95%, при I стадии – 50-60%, II – 10-40 %, III – 10-15%, IV – менее 1-2%.

Хирургическое лечение РП включает два компонента: удаление пораженного пищевода (эзофагэктомия) и реконструктивно-восстановительный (эзофагопластика). Наряду с резекционным этапом, большое значение имеет выбор безопасного и функционального варианта эзофагопластики. Выбор метода эзофагопластики зависит от многих факторов: характера заболевания, уровня поражения, индивидуальных особенностей пациента, традиций клиники, опыта хирурга и других. Применяемый способ эзофагопластики должен соответствовать онкологическим принципам: радикальность, функциональность, косметичность, наименьшая травматичность, техническая простота исполнения.

В настоящее время в хирургическом лечении РП стандартом является заместительная гастрозофагопластика ввиду больших пластических возможностей гастротрансплантата [4].

Однако данный вариант реконструкции невозможен при "скомпрометированном" желудке (язвенная болезнь или ожоговая рубцовая деформация желудка, ранее неправильно наложенная гастростома, состояние после резекции желудка, гастрэктомии, переход РП на тело желудка, первично-множественный синхронный РП и рак желудка).

Тонкокишечная эзофагопластика имеет ограниченное применение. Это обусловлено сегментарным строением сосудистого русла тонкой кишки; высоким риском развития несостоятельности артериальных аркад, образующих краевой питающий энтеротрансплантат сосуд; сложностью отдаленного перемещения; избыточной петлистостью; чувствительностью энтеротрансплантата к длительной аноксии. В связи с этим выполнение тонкокишечной эзофагопластики зачастую требует применения дополнительной реваскуляризации. Проблема тотальной энтеропластики грудного отдела пищевода реваскуляризованным сегментом тонкой кишки представлена в литературе лишь единичными наблюдениями и не имеет широкого практического применения, так как при этом остро стоит вопрос поиска сосудов, способных обеспечить адекватный кровоток в аутоотрансплантате. Это обусловлено анатомическими особенностями брыжеечных сосудов, так как их длина не позволяет использовать отдаленно расположенные сосуды без дополнительного применения аутовенозных вставок. В современной практике наибольшее распространение получила сегментарная тонкокишечная эзофагопластика с микрососудистой реваскуляризацией. В качестве источника кровоснабжения наиболее часто используют верхние щитовидные или поперечные сосуды шеи [5].

В условиях дефицита пластического материала наиболее оправданным вариантом реконструкции является толстокишечная эзофагопластика [6]. Преимущества колоэзофагопластики: достаточная длина колотрансплантата, адекватное кровоснабжение, возможность сформировать прямой (без петлистости) трансплантат. С 1950 года колоэзофагопластика получила широкое распространение как запасной вариант при невозможности выполнения гастроэзофагопластики [7]. Часть японских авторов считает целесообразным выполнение первичной заместительной колоэзофагопластики с заднемедиастинальным расположением коло-

трансплантата, исходя из желания пациента сохранить желудок [8]. Чаще всего заместительную колоэзофагопластику выполняют в следующих клинических ситуациях: 1) при нетрансплантальном желудке (резекция, гастрэктомия, гастростомия, язвенная или ожоговая рубцовая деформация желудка в анамнезе); 2) наличие осложненного пищеводного анастомоза со стриктурой и/или свищеобразованием при невозможности выполнения пластики местными тканями; 3) недостаточная длина гастро- или энтеротрансплантата; 4) наличие разобщающей операции в анамнезе по поводу внутриплевральных хирургических осложнений; 5) рецидив в зоне пищеводного анастомоза после хирургического лечения РП или рака желудка; 6) первично-множественный синхронный или метахронный РП и рак желудка.

Современное направление реконструктивной хирургии пищевода в онкологии идет по пути интраоперационной профилактики ишемических осложнений со стороны аутоотрансплантата путем применения различных способов реваскуляризации. В настоящее время в связи с развитием микрохирургии сосудов перспективным направлением является выполнение толстокишечной эзофагопластики с дополнительной реваскуляризацией аутоотрансплантата за счет формирования микрососудистых анастомозов между собственными пересеченными сосудами аутоотрансплантата и сосудами, выступающими в роли источника дополнительного кровоснабжения, – поверхностной артерией шеи, нижней щитовидной артерией, внутренней грудной [9].

Ключевым моментом хирургического компонента лечения является вариант выполняемой лимфодиссекции в ходе первичного вмешательства. РП характеризуется высоким потенциалом раннего лимфогенного метастазирования. При прорастании слизисто-подслизистого слоя пищевода частота метастатического поражения ЛУ составляет 40%, при поражении адвентиции – до 90% [10]. Независимо от локализации опухоли метастатическое поражение ЛУ с различной частотой возможно в трех анатомических зонах – живот, грудь и шея. В зависимости от объема лимфодиссекции все операции подразделяются на стандартные двухзональные (2S), расширенные двухзональные (2F) и расширенные трехзональные (3F). На абдоминальном этапе во всех случаях выполняют лимфо-

диссекцию в объеме, аналогичном объему D2 для рака проксимального отдела желудка. При операциях с лимфодиссекцией 3F удаляют надключичные и глубокие шейные ЛУ с обеих сторон. Лимфодиссекция 3F получила широкое распространение с 1980 года, преимущественно в клиниках Японии. Обоснованием внедрения в клиническую практику трехзональных операций послужил тот факт, что почти у 40% пациентов с плоскоклеточным РП после радикальных операций в дальнейшем выявляются метастазы в шейных ЛУ [11]. После внедрения в клинику трехзональных операций практически у трети пациентов обнаруживаются невыявленные до операции метастазы в шейных ЛУ. При этом некоторые авторы сообщили об улучшении 5-летней выживаемости (49%) после лимфодиссекций 3F при сравнении с результатами двухзональных операций (34%) [12]. Долгое время в Европе и Северной Америке к трехзональным операциям относились сдержанно, обосновывая это высоким риском повреждения возвратного гортанного и диафрагмального нервов, а также принимая во внимание высокий удельный вес аденокарциномы пищевода в этих странах. Тем не менее, недавно появились сообщения о применении таких операций и в западных клиниках. При этом общая 5-летняя выживаемость после трехзональных операций составила 65% при плоскоклеточном раке и 46% при аденокарциноме. При этом 25% пациентов, имевших метастазы в шейных ЛУ, пережили 5-летний срок наблюдения [13]. Расширение стандартных оперативных вмешательств за счет систематического выполнения лимфодиссекции 2F позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и не влияет на частоту послеоперационных осложнений и 30-дневную летальность.

Выполнение трансиатальной эзофагэктомии (ТХЭ) абдомиоцервикальным доступом с анастомозом на шее позволяет добиться снижения риска летального исхода менее 1%. При этом летальность от других видов эзофагэктомии (операция Lewis, McKeown) может достигать более 10% [14, 15]. Преимущества ТХЭ: 1) снижение травматичности за счет отсутствия необходимости выполнения торакального этапа; 2) формирование эзофагогастроанастомоза на шее минимизирует тяжесть осложнений в случае развития его несостоятельности; 3) быстрый переход к самостоятельному

дыханию после операции; 4) профилактика респираторных осложнений; 5) возможность достичь хороших функциональных результатов и снизить сроки медицинской реабилитации; 6) легче переносится пациентами с тяжелой сопутствующей патологией.

ТХЭ при РП известна уже более 80 лет, однако она так и не стала альтернативой трансторакальному вмешательству. Стандартом хирургического этапа лечения при РП является трансторакальная эзофагэктомия (ТТЭ) – субтотальная резекция пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой широким желудочным стеблем комбинированным лапаротомным и правосторонним торакотомным доступом (операция Ivor-Lewis) и экстирпация пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой широким желудочным стеблем комбинированным правосторонним торакотомным, лапаротомным и левосторонним цервикальным доступом (операция McKeown).

По данным мета-анализа, целью которого было сравнение результатов хирургического лечения РП путем ТТЭ и ТХЭ на ранних стадиях заболевания (I и II стадии) по материалам всех исследований, проведенных до 2001 года, установлено, что послеоперационная летальность составила 9,2% (ТТЭ) и 5,7% (ТХЭ). При этом показатели 3-летней выживаемости существенно не отличались для обеих групп и составили 25% (ТТЭ) и 26,7% (ТХЭ) [16]. Концентрация данной категории пациентов в крупных научно-практических центрах и университетских клиниках позволяет добиться снижения риска развития послеоперационных осложнений и летальности на 50%, а также увеличения кумулятивной выживаемости с 27,3% до 49,2% [17].

Выполнение расширенных операций и стандартное использование 2F и 3F лимфодиссекций несомненно позволило улучшить результаты лечения локализованных форм РП в высокоспециализированных клиниках [13]. Однако при наличии метастазов в регионарных ЛУ прогноз заболевания остается неудовлетворительным. В связи с этим актуальность приобретает комбинированное лечение РП, суть которого состоит в сочетании различных по своей природе противоопухолевых факторов до и после хирургического этапа лечения.

Химиотерапия. Принципы полихимиотерапии (ПХТ): 1) сочетанное применение химиопрепаратов с различными механизмами дейст-

вия и несовпадение их токсичности приводят к увеличению эффективности проводимого лечения; 2) способность вызывать ремиссию; 3) увеличение шансов излечения при использовании химиотерапии отдельно либо в сочетании с лучевой терапией или операцией. Задачи ПХТ в неoadьювантном режиме (НАПХТ) у пациентов с местнораспространенным процессом: 1) снижение риска роста и развития нераспознанных системных метастазов; 2) уменьшение распространенности опухолевого процесса; 3) повышение эффективности хирургического этапа лечения; 4) достижение локального контроля над опухолью; 5) эрадикация имеющихся микрометастазов.

Целью НАПХТ у операбельных пациентов является уменьшение размеров опухоли и создание условий для выполнения операции меньшего объема, а также воздействия на первичный очаг и микрометастазы. Однако основной причиной низкой эффективности является резистентность опухолевых клеток РП к используемым химиопрепаратам. Проанализированы результаты лечения РП у 2051 пациента. В группе предоперационной НАПХТ частота объективного эффекта (полная регрессия опухоли) колебалась в разных исследованиях от 15 до 60%, что сочеталось с достоверным увеличением продолжительности жизни. НАПХТ умеренно повышала частоту выполнения радикальных резекций, но приводила к повышению послеоперационной летальности (на 3,4%) и осложнений. Следует признать, что современная предоперационная НАПХТ резектабельного РП пока не способна существенным образом изменить прогноз и улучшить результаты хирургического лечения [18].

По данным D.Cunningham et al. [19], применение НАПХТ в группе пациентов, у которых морфологически преобладает аденокарцинома с поражением кардии и нижней трети пищевода, позволяет достичь высокого уровня 5-летней выживаемости (36%) в сравнении с только хирургическим лечением (23%) при практически одинаковых показателях послеоперационных осложнений и летальности, что доказывает целесообразность проведения НАПХТ в популяциях, где морфологически преобладает аденокарцинома. Большинство режимов ПХТ включают препараты платины. В настоящее время идет поиск эффективных схем ПХТ в комбина-

ции сисплатина с таксанами, иринотеканом, митомицином и гемцитабином.

Лучевая терапия. Существует несколько подходов к использованию лучевой терапии (ЛТ) при РП: как вспомогательное средство в плане комбинированного лечения (предоперационное и/или послеоперационное) или как самостоятельное лечение (отдельно или в сочетании с химиотерапией). Преимуществами предоперационной ЛТ в комбинированном лечении РП являются: биологические (снижается имплантационная способность опухолевых клеток); физические (уменьшаются размеры опухоли); возможность контроля локальных рецидивов после радикальных операций. Однако такой подход не оправдал себя в плане повышения резектабельности опухоли и показателей выживаемости (S.J.Arnott et al., 2003). Большинство пациентов умирает от отдаленных метастазов. Частота рецидивов после стандартных методов хирургического лечения у пациентов с клинически резецируемой опухолью достаточно высока.

Послеоперационная ЛТ показана пациентам с метастатическим поражением регионарных ЛУ и в случае нерадикальной операции (R1-R2). Ее преимуществами являются: более точный отбор пациентов, основанный на морфологическом изучении удаленного препарата; уменьшение количества местных рецидивов у пациентов с непораженными ЛУ. К недостаткам относится лимитирование дозы облучения. Послеоперационная ЛТ при местно-распространенном РП также позволяет улучшить отдаленные результаты [20]. Проведение послеоперационной ЛТ ассоциировано со статистически значимым увеличением 5-летней выживаемости преимущественно при III стадии заболевания [21].

ЛТ в качестве самостоятельного метода лечения чаще всего применяют у пациентов с неблагоприятным прогнозом: 1) неоперабельных по медицинским противопоказаниям; 2) со значительной локальной распространенностью опухолевого поражения; 3) при наличии отдаленных метастазов. Результаты ЛТ оцениваются на основании клинического стадирования (cTNM), что уступает в достоверности при сравнении с хирургическим методом лечения, поскольку в последнем случае распространенность процесса устанавливается на основании

морфологического изучения удаленного макропрепарата (pTNM). Изучение результатов аутопсий пациентов, оперированных по поводу РП, выполненных в различные сроки после установления диагноза, в том числе после радикальных операций (R0), показало высокую частоту генерализации опухолевого поражения. Это указывает на необходимость включения в схему лечения методов, оказывающих системное воздействие.

Химиолучевое лечение. Наиболее часто в настоящее время при неоадьювантном, адьювантном или самостоятельном консервативном лечении РП, особенно при местно-распространенных или низкодифференцированных формах опухоли, используют комбинацию ЛТ и лекарственной терапии. E.E.Vokes в 1993 году обосновал рациональность сочетанной химиолучевой терапии (ХЛТ): 1) излучение и химические агенты могут действовать независимо против различных клонов раковых клеток; 2) клетки, устойчивые к одному виду воздействия, могут быть восприимчивы к другому; 3) использование комбинированной терапии может разрушить устойчивые группы клеток на начальном этапе лечения, предотвращая их дальнейшее распространение; 4) замедление возобновления роста раковых клеток, недостаточно восприимчивых к облучению; 5) увеличение фракции клеток, чувствительных к ЛТ; 6) снижение количества химио- и радиорезистентных клеток в фазе G0. В ряде рандомизированных исследований доказана высокая эффективность неоадьювантной химиолучевой терапии (НАХЛТ) [22-24]. Преимущества НАХЛТ следующие: перевод нерезектабельного процесса в резектабельный; синергистический эффект двух конкурирующих методов лечения; возможность добиться локального контроля над опухолевым процессом [25]. Однако хирургический компонент лечения сопряжен в этой когорте пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений и летальности, что нивелирует показатели общей 5-летней выживаемости [26]. Спорность оценки результатов НАХЛТ обусловлена также неточностью определения исходной стадии опухолевого процесса, что вызывает сомнения относительно целесообразности рекомендации его в качестве стандарта. Принцип НАХЛТ в настоящее время занимает передовые позиции и идет активный поиск наиболее эффективных схем и режимов дооперационного воздействия.

Адьювантная полихимиотерапия. Хирургическое удаление новообразования позволяет достоверно оценить степень распространенности опухолевого процесса и выявить наиболее точно прогностически неблагоприятную группу пациентов (pN+ и/или pM1), которым в послеоперационном периоде показано целенаправленное проведение системной ПХТ в адьювантном режиме (АПХТ). Установлено, что АПХТ не улучшает отдаленных результатов в сравнении с хирургическим методом лечения. Общее состояние пациентов после перенесенной тяжелой операции и наличие сопутствующей патологии затрудняет проведение системной терапии и может быть одним из объяснений ее неудовлетворительных результатов [27]. Основной причиной низкой эффективности является резистентность опухолевых клеток РП к используемым лекарственным препаратам. В ряде японских исследований применение 2 курсов АПХТ по схеме Цисплатин+5-фторурацил после радикальной ТТЭ с лимфодиссекцией (2F или 3F) позволяет улучшить показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с метастазами в регионарных ЛУ [28].

АПХТ чаще всего используется в качестве дополнительного воздействия после паллиативных операций (R2), и хотя достоверно не улучшает показатели выживаемости, но позволяет добиться ремиссии заболевания. Установлено, что зачастую АПХТ сопровождается токсическими проявлениями, большинство которых у пациентов наблюдается при проведении первого ее курса. В структуре токсических проявлений преобладают тошнота и рвота, лейкопения, тромбоцитопения и аллопеция. В связи с этим завершенность АПХТ редко бывает полной. Ввиду того, что АПХТ тяжело переносится пациентами и повышает риск токсических осложнений, курсы АПХТ должны проводиться по показаниям в специализированных стационарах на основании разработанных методических рекомендаций, с учетом функциональных возможностей пациентов, при условии устранения дисфагии и при наличии метастазов в регионарных ЛУ. Противопоказанием к проведению АПХТ является развитие послеоперационных септических осложнений. Потенциально АПХТ способна улучшить результаты хирургического лечения, о чем свидетельствуют успехи в лечении злокачественных новообразований других локализаций [29]. Однако при РП возможнос-

ти АПХТ изучены мало из-за сложившегося осторожного отношения к ее применению [18, 27].

Паллиативное лечение. Ведущую роль среди паллиативных методов лечения РП отводят стентированию. Данную методику применяют при неоперабельных формах РП с целью купирования дисфагии путем восстановления проходимости просвета пищевода, а также для профилактики образования злокачественных фистул. Постановку стентов осуществляют эндоскопически под контролем рентгеноскопии. Сущность паллиативного лечения заключается в постановке пищеводного стента с последующим проведением дистанционной или внутрипросветной ЛТ (брахитерапии). Различают стенты с эффектом памяти, выполненные на основе металлической (нитиноловые) или пластиковой конструкции, с покрытием (тефлоновым, гортексовым, полиэтиленовым, полиуретановым) или без него. Преимуществом саморасправляющихся пищеводных стентов с покрытием является предотвращение врастания в конструкцию опухолевой ткани [30]. Известны следующие осложнения стентирования: миграция протеза с обструкцией просвета пищевода, образование пролежня в стенке пищевода с формированием фистулы, способность скольжения в дистальном направлении по мере обрастания коллагеном, трудность удаления при передислокации, высокий риск развития кровотечения и перфорации стенки пищевода на фоне некроза. На сегодняшний день в паллиативном лечении РП применение металлических саморасправляющихся пищеводных стентов является "золотым стандартом", а в комбинации с брахитерапией позволяет достичь наиболее долговременного эффекта купирования дисфагии [31]. Клинический опыт свидетельствует о перспективности эндоскопического стентирования опухолей пищевода и желудка и необходимости более широкого его внедрения в повседневную клинику специализированных онкологических стационаров. Существуют также другие методы локального воздействия на опухоль, к которым относятся: 1) внутрипросветная фотодинамическая терапия; 2) методы эндоскопической термоабляции, включающие лазерную деструкцию, аргон-плазменную коагуляцию и мультиполярную электрокоагуляцию.

Перспективы таргетной терапии. Мишенями таргетной (целенаправленной) терапии являются молекулы, играющие ключевую роль

в регуляции сигнальных каскадных механизмов путей передачи митогенного сигнала в клетке. Исследования рецепторов ростовых факторов выявили одну из таких мишеней – рецептор к эпидермальному фактору роста 2-го типа (EGFR-2), который экспрессируется при онкопатологии: раке молочной железы, РП, раке желудка, различных отделов кишечника, мочевого пузыря. EGFR – трансмембранный рецептор, связывающий экстраклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста; относится к семейству рецепторов HER, к подсемейству тирозинкиназных рецепторов с внутренней тирозинкиназной активностью: HER-1, HER-2, HER-3 и HER-4. Мутации, приводящие к гиперэкспрессии рецептора и/или повышению его активности, играют ключевую роль в процессах модуляции клеточной пролиферации, инвазии, метастазирования, устойчивости к гибели клеток [32]. Установлено, что гиперэкспрессия HER-2 связана с неблагоприятным прогнозом, в том числе с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости пациентов [33]. Гиперэкспрессия наблюдается в 30-70 % случаев РП [34]. При этом течение заболевания является более агрессивным, зачастую с неблагоприятным прогнозом [35]. Взаимосвязь между амплификацией HER-2-онкогена и неблагоприятным клиническим прогнозом свидетельствует, что рецептор HER-2 представляет собой важную мишень для таргетной терапии. Использование цетуксимаба и транстузумаба при раке молочной железы вызывает индукцию синтеза проапоптозных молекул, что в значительной степени повышает химиочувствительность опухоли [36]. Установлено, что сочетание цетуксимаба и транстузумаба вызывает синергистический антипролиферативный эффект в отношении определенных клеточных линий плоскоклеточного РП. Существует несколько подходов к анти-HER-2 терапии, которые включают применение ингибитора тирозинкиназ (гефитиниб), а также гуманизированных моноклональных антител против HER-семейства рецепторов (цетуксимаб, транстузумаб). Показано, что 3-летняя выживаемость пациентов, оперированных по поводу плоскоклеточного РП, с HER-2(+) статусом значительно ниже в сравнении с HER-2(-) статусом (30% против 60%) [37].

Другой молекулярной мишенью является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), блокада которого подавляет ангиогенез опухоли. С

этой целью применяется препарат моноклональных антител – бевацизумаб (Авастин). Таргетная терапия во всех известных методиках применения используется совместно с системной ПХТ с целью повысить чувствительность раковых клеток к действию химиопрепаратов. Следует подчеркнуть, что эта проблема в настоящее время находится в состоянии разработки в научно-исследовательских протоколах и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных РП. Преобладающей остается гастрозофагопластика широким желудочным стеблем с внутриплевральным анастомозом. Эзофаготрансплантат располагается преимущественно в заднем средостении. Толсто- и тонкокишечная эзофагопластика применяется как запасной вариант. В структуре послеоперационной летальности преобладают нехирургические осложнения (пневмония, острая сердечная недостаточность, ТЭЛА). Среди хирургических осложнений основная роль принадлежит некрозу эзофаготрансплантата, несостоятельности швов анастомоза и кровотечениям. В случае инвазии опухоли пищевода в жизненно важные структуры средостения проведение лучевой и химиолучевой терапии, паллиативных методов лечения связано с высоким риском летальных ос-

ложнений. В этой ситуации выполнение комбинированного оперативного вмешательства является единственным возможным методом лечения, позволяющим продлить жизнь больным с заведомо неблагоприятным прогнозом. Вопрос о преимуществе неoadьювантных и адьювантных методов противоопухолевого лечения остается в настоящее время дискуссионным. Однако проблема не ставит перед собой задачи взаимного исключения в выборе оптимальной тактики лечения РП. Следует учитывать и тот факт, что дальнейшее улучшение результатов комбинированного лечения возможно за счет совершенствования хирургического метода лечения и мероприятий, направленных на снижение риска развития послеоперационных осложнений.

Выводы. 1. Расширение стандартных хирургических вмешательств за счет систематического выполнения лимфодиссекции 2F позволяет улучшить отдаленные результаты лечения рака пищевода (РП) и не влияет на частоту послеоперационных осложнений и 30-дневную летальность. 2. Совершенствование методов лечения РП идет по двум направлениям: расширение показаний к хирургическому лечению за счет внедрения комбинированных и симультанных оперативных вмешательств в сочетании с расширенной лимфодиссекцией; повышение эффективности хирургического компонента лечения за счет комбинированного и комплексного подходов с применением предоперационной лучевой терапии и адьювантной полихимиотерапии.

Литература

1. *Esophagectomy and staged reconstruction* / F.V.DiPierro, T.W.Rice, M.M.DeCampa [et al.] // *Eur. J. Cardiothoracic. Surg.* – 2000. – Vol. 17. – P. 702-709.
2. *Cancer statistics* / A.Jemal, R.Siegel, E.Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2006. – Vol. 56. – P. 106-130.
3. *Enzinger P.C. Esophageal Cancer* / P.C.Enzinger, R.J.Mayer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 2241-2252.
4. *Orringer M.B. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease* / M.B.Orringer, B.Marshall, M.D.Iannettoni // *World J. Surg.* – 2001. – Vol. 25. – P. 196-203.
5. *Takushima A. Microvascular anastomoses in cervical esophageal reconstruction* / A.Takushima, K.Harii, H.Asato // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* – 2001. – Vol. 102, № 9. – P. 625-631.
6. *Use of the colon for esophageal substitution. Mortality and morbidity. Report of 105 cases* / D.Gossot [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 977-981.
7. *Davis P.A. Colonic interposition after esophagectomy for cancer* / P.A.Davis, S.Law, J.Wong // *Arch. Surg.* – 2003. – Vol. 138. – P. 303-308.
8. *Surgical Outcome of Colon Interposition by the Posterior Mediastinal Route for Thoracic Esophageal Cancer* / S.Motoyama, M.Kitamura, R.Saito [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 1273-1278.
9. *Internal mammary blood supply for ileo-colon interposition in esophagogastroplasty: a case report* / A.Zonta, F.E.Visconti, P.Dionigi [et al.] // *Microsurgery.* – 1998. – Vol. 18, № 8. – P. 472-475.
10. *Стулиди И.С. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода* / И.С.Стулиди, В.Ю.Бохян, М.Д.Терованесов // *Практ. онкол.* – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 70-75.
11. *Recurrence of intrathoracic esophageal cancer* / K.Isono, H.Onoda, K.Nakayama // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 15. – P. 49-60.
12. *Lymph Node Metastasis in Thoracic Esophageal Carcinoma* / H.Kato, Y.Tachimori, H.Watanabe [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1991. – Vol. 48. – P. 106-111.
13. *Altorki N. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma?* / N.Altorki, D.Skinner // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 234. – P. 581-587.
14. *Indicators of prognosis after transhiatal esophageal resection without thoracotomy for cancer* / J.W. van Sandick, J.J. van Lanschot, F.J.Kate [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol. 194. – P. 28-36.
15. *McCulloch P. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study* / P.McCulloch, J.Ward, P.P.Tekkis // *BMJ.* – 2003. – Vol. 327. – P. 1192-1197.
16. *Trans thoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis* / J.B.Hulscher, J.G.Tijssen, H.Obertop, J.J.van Lanschot // *Ann. Thorac. Surg.* –

2001. – Vol. 72, № 1. – P. 306-313. 17. Better Survival in Patients with Esophageal Cancer After Surgical Treatment in University Hospitals: A Plea for Performance by Surgical Oncologists / C.Verhoef, R.Weyer, M.Schaapveld [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 1678-1687. 18. Тюляндин С.А. Рациональная тактика лечения операбельного рака пищевода / С.А.Тюляндин // *Матер. X Росс. онкол. конф.* – М., 2006. – С. 85-87. 19. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / D. Cunningham, W.H. Allum, S.P. Stenning [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 1 – P. 11-20. 20. Иванов С.М. Химиолучевая терапия рака пищевода / С.М. Иванов // *Прак. онкол.* – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 21-26. 21. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: Early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer / P.W. Chiu, A.C. Chan, S.F. Leung [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005. – Vol. 9. – P. 794-802. 22. Campbell N.P. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer / N.P. Campbell, V.M. Villafor // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 30. – P. 3793-3803. 23. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma / Jin Lv, Xiu-Feng Cao, Bin Zhu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 39. – P. 4962-4968. 24. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: Impact on extracapsular lymph node involvement / R. Metzger, E. Bollschweiler, U. Drebbler [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 16. – P. 1986-1992. 25. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus / J.F. Bosset, M. Gignoux, J.P. Triboulet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 3. – P. 161-167. 26. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Fiorica, D. Di Bona, F. Schepis [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, № 7. – P. 925-930. 27. Van Meerten E. Systemic treatment for oesophageal cancer / E. Van Meerten, A. Van der Gaast // *Europ. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 41. – P. 664-672. 28. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204 / N. Ando, T. Iizuka, H. Ide [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 24. – P. 4592-4596. 29. Новик А.В. Теоретические предпосылки адьювантной терапии злокачественных опухолей / А.В. Новик, В.М. Моисеенко // *Прак. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 109-117. 30. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction / N. Vakil, A.I. Morris, N. Marcon [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, № 6. – P. 1791-1796. 31. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial / M.Y. Homs, E.W. Steyerberg, W.M. Eijkenboom [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1497-1504. 32. Novel targeted therapies in the treatment of gastric and esophageal cancer / J. Tabernero, T. Macarulla, F.J. Ramos, J. Baselga // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1740-1748. 33. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas / C.H. Chung, K. Ely, L. McGavran [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4170-4176. 34. Epidermal growth factor receptor-directed therapy in esophageal cancer / A.U. Pande, R.V. Iyer, A. Rani [et al.] // *Oncology.* – 2007. – Vol. 73. – P. 281-289. 35. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome / K.L. Wang, T.T. Wu, I.S. Choi [et al.] // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 658-667. 36. Blockade of epidermal growth factor receptors chemosensitizes breast cancer cells through up-regulation of Bnip3L / P.J. Real, A. Benito, J. Cuevas [et al.] // *Cancer. Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 8151-8157. 37. Targeting EGFR and HER-2 with cetuximab- and trastuzumab- mediated immunotherapy in oesophageal squamous cell carcinoma / Y. Kawaguchi, K. Kono, K. Mimura, [et al.] // *British J. of Cancer.* – 2007. – Vol. 97, № 4. – P. 494-501.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА

Резюме. Совершенствование методов лечения рака пищевода идет по двум направлениям: расширение показаний к хирургическому лечению за счет внедрения комбинированных и симультанных оперативных вмешательств в сочетании с расширенной лимфодиссекцией; повышение эффективности хирургического компонента лечения за счет комбинированного и комплексного подходов с применением предоперационной лучевой терапии и адьювантной полихимиотерапии. Вопрос о преимуществе неoadьювантных и адьювантных методов лечения остается дискуссионным. Дальнейшее улучшение результатов комбинированного лечения направлено на совершенствование хирургического метода за счет снижения риска развития послеоперационных осложнений.
Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение, комбинированное лечение.

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Abstract. Improving approaches to the treatment of esophageal carcinoma proceeds in two directions: an expansion of indications for surgical treatment due to the introduction of combined and simultaneous interventions in combination with an extended lymph node dissection; an enhanced efficacy of the surgical component of treatment due to a combined and integrated approaches with the use of preoperative radiotherapy and adjuvant chemotherapy. The question of the advantage of the neoadjuvant and adjuvant treatment modes remains debatable. Further improvement of the results of a combined treatment is directed towards an improvement of the surgical method at the expense of reducing the risk of the development of postoperative complications.
Key words: esophageal carcinoma, surgical treatment, combined treatment.

Republican Scientific-Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N.Alexandrov (Minsk)

Надійшла 19.09.2011 р.
Рецензент – проф. Р.В.Сенютович (Чернівці)