

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**КРАХМАЛЬОВ ПАВЛО СЕРГІЙОВИЧ**

УДК 616.329–006.6–085.28–085.849–089

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КОМБІНОВАНЕ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ХВОРИХНА РАК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ**

14.01.07 «Онкологія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ П.С. Крахмальов

Науковий консультант  
доктор медичних наук, професор  
Кіркілевський Станіслав Ігорович

**Київ – 2021**

## АНОТАЦІЯ

*Крахмальов П.С.* Комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом розробки та застосування нових хірургічних методик, методів комбінованого та комплексного лікування.

Лікування раку стравоходу (РС) є однією з найскладніших проблем сучасної світової онкології. Клінічний перебіг захворювання зумовлений швидким розвитком синдрому дисфагії, на тлі якого протягом кількох місяців розвивається втрата ваги, кахексія, хворі зазвичай помирають від аліментарного виснаження (Кіркілевський С.І., 2013).

Другою причиною смерті від РС є широке та раннє метастазування: за раку шийного та верхньогрудного відділів – в середостіння, клітинні простори ший, надключичні зони; за раку грудного відділу – по ходу лімфатичних просторів підслизової оболонки стравоходу, в лімфатичні вузли середостіння і навколостравохідну клітковину; рак нижнього відділу стравоходу переважно метастазує в лімфатичні вузли верхнього відділу малого сальника (Ганул В.Л., 2003).

РС посідає восьме місце серед найпоширеніших ракових захворювань у світі та шосте місце – за смертністю чоловіків від злоякісних новоутворень (Kamangar F., 2006). За оцінками, у 2012 році в усьому світі було діагностовано 456 тис. нових випадків, а у 2017 році було понад 500 тис. нових випадків РС (Richman D. M., 2017).

У структурі захворюваності на РС хворі з раком верхніх відділів стравоходу (РВВС), а саме шийного та верхньогрудного, за різними даними становлять 10–15 % (Lee D.J., 1984).

Важливо зазначити, що при РВВС гістологічно визначається саме плоскоклітинний рак (до 95 %), водночас, коли при раку середніх та нижніх відділів стравоходу спостерігається тенденція до підвищення частоти залозистого раку (до 30 %) (Lee D. J. et al., 1984; Brown L.M., 2008). Зазвичай хворих на РВВС прийнято лікувати консервативно – авторитетними організаціями National Comprehensive Cancer Network (NCCN) та European Society for Medical Oncology (ESMO) рекомендована самостійна радіохіміотерапія. Треба зазначити, що пухлини верхніх відділів стравоходу представляють найбільші труднощі для хірургічного лікування, що зумовлені анатомічними особливостями цього регіону (близькість гортані, трахеї, глотки, крупних судин, глибина залягання), характером росту пухлини (розповсюдження уздовж стравоходу, проростання в сусідні органи). Адекватна резекція при раку шийного відділу стравоходу та глотково-стравохідного переходу часто потребує видалення гортані та частини глотки. Складності здебільшого виникають при відновленні пасажу в зв'язку з віддаленістю органів, необхідних для утворення трансплантата (Полинкевич Б.С., 2011).

Одним із шляхів підвищення ефективності лікування цього складного контингенту хворих є персоніфікація та індивідуалізація лікування на тлі вивчення показників специфічних прогностичних маркерів, але при РС на сьогодні відсутній системний підхід щодо застосування медико-біологічних факторів прогнозу у зв'язку з малою кількістю досліджень.

Тому, представляється доцільним дослідити ефективність лікування хворих на РС залежно від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході, визначити найбільш ефективні методики консервативного лікування хворих на РС та зокрема РВВС, вивчити ефективність лікування хворих на резектабельний РВВС за розробленим методом лікування, вивчити ефективність стентування у хворих на нерезектабельний та ускладнений рак

верхніх та середніх відділів стравоходу, визначити роль у персоніфікації лікування хворих на РС деяких медико-біологічних прогностичних маркерів, зокрема ERCC1, мікроРНК (міРНК)-200b та -21.

Дисертаційна робота складається з 5 основних досліджень.

**Перше дослідження** «Загальна характеристика хворих. Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори». Дослідження є ретроспективним рандомізованим. Вивчені та проаналізовані результати лікування 1465 хворих на плоскоклітинний РС, зокрема 265 хворих на РВВС, 803 – на рак середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу (РСЧВВС) та 397 – на рак нижньої частки грудного та абдомінального відділів стравоходу (РНЧВАВС).

Встановлено достовірну кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах, а виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не розрізнялась. Але, при 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали.

При оцінці ризику смерті хворих методом найменших квадратів у хворих з 1–2А стадіями він є найвищий протягом першого року спостереження, однак, після цього він різко знижується, має незначні коливання, а потім через довготривалий період починає зростати, наближаючись до максимуму через 20 років спостереження (можливість смерті з інших причин).

При вивченні ризиків смерті незалежно від стадії, картина корелює з вищеописаною. При місцево-поширених процесах у хворих на РВВС найнижчий ризик смерті через 3 роки спостереження, але через 2 роки він знов досягає максимальних значень. У хворих на РСЧВВС він прогресивно зменшується, але спостерігається істотний поодинокий підйом ризику через 5 років, а у хворих на РНЧВАВС після максимального підйому через рік він максимально зменшується та починає істотно зростати аж з 8 року. При вивченні ризику смерті хворих можна зазначити наступне – чим більше проживає хворий після лікування, тим менший ризик його смерті.

Виходячи з отриманих даних, є логічним і доцільним у подальшому дослідженні порівняння результатів лікування хворих з ураженням верхніх відділів стравоходу (групи дослідження) з такими у хворих з ураженням середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу (групи порівняння).

Проведений кореляційний аналіз показав, що РС характеризується слабкою прогностичною вагою традиційних параметрів, що характеризують хворого і пухлинний процес. Виявлено істотний вплив на прогноз за таких ознак: стадія хвороби, наявність регіонарних та віддалених метастазів, характер лікування (вивчення показників коефіцієнта кореляції). При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мають клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність регіонарних та віддалених метастазів. Доведено, що останні мають вирішальне значення щодо прогнозування смерті хворого.

*Друге дослідження* «Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу». Дослідження також є ретроспективним рандомізованим. На *першому етапі* дослідження вивчені результати лікування 80 хворих на РВВС та 348 хворих на РСЧВВС за допомогою самостійної променевої терапії (ПТ). У всіх хворих, які отримали 2 курси ПТ з сумарною вогнищевою дозою (СВД) 30 Гр кожний порівняно з 1 курсом ПТ з СВД 30 Гр, були кращі віддалені результати лікування, причому у хворих на РВСС ці результати кращі достовірно. Прикметно, що результати лікування хворих на РВВС після проведення тільки одного курсу ПТ гірші, ніж у хворих на РСЧВВС.

Ризики смерті в усіх групах дослідження є максимальними через півроку після ПТ. У хворих, які отримали 2 курси ПТ, вони починають зростати, на відміну від хворих, які отримали 1 курс ПТ. На нашу думку, це має виправдане підґрунтя: виживаність хворих на РС після самостійної ПТ вкрай низька, до більш віддалених строків спостереження після 1 курсу доживають поодинокі

пацієнти, а серед тих, які отримали 2 курси ПТ, на віддалених строках спостереження залишається живими значно більше таких хворих, вони вмирають пізніше, ніж хворі після 1 курсу ПТ.

Таким чином, в лікуванні хворих на РВВС та РСЧВВС доцільним є двократне збільшення СВД з 30 до 60 Гр за рахунок проведення 2 курсів ПТ, причому найбільш показане у хворих на РВВС, у яких досягається більш виражений лікувальний патоморфоз у пухлині та регіонарних метастазах. Але, треба зазначити, що самостійна ПТ призводить до вкрай низьких віддалених результатів лікування у хворих на РС, і тому вона може проводитися лише при наявності протипоказів до радіохіміотерапії (РХТ) та хірургічного лікування.

Під час *другого етапу* дослідження вивчена ефективність самостійної РХТ у 112 хворих на РВВС та 173 хворих на РСЧВВС. Після вивчення та аналізу лікування вищезазначених хворих можна стверджувати наступне.

У хворих, які не є кандидатами на хірургічне лікування, доцільним є проведення РХТ, результати лікування якої достовірно кращі, ніж при самостійній ПТ. Але виявлені певні особливості оптимальних режимів РХТ у основній та порівняльній групах. Це обов'язкове застосування схем поліхіміотерапії (ПХТ), що містять препарати платини, причому як у хворих з РВВС, так і у хворих з РСЧВВС. Використання схем ПХТ без вмісту препаратів платини дає достовірно нижчі показники виживаності.

У хворих на РВВС залучення до РХТ препаратів групи таксанів не показало більш кращих віддалених результатів порівняно із застосуванням платиновмісних схем. При цьому виявлена тенденція до кращих результатів виживаності у хворих з внутрішньоартеріальною платиновмісною РХТ, що, за нашими підрахунками, є найбільш оптимальним режимом лікування неоперабельних хворих на РВВС.

У хворих на РСЧВВС при використанні препаратів платини також більш ефективною виявилася внутрішньоартеріальна ПХТ. Але включення препаратів таксанового ряду значно підвищує ефективність лікування цієї групи хворих. Важливо зазначити, що саме РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ

виявилася найефективнішою у хворих на РСЧВВС, тому вона є найбільш оптимальним режимом при зазначеній локалізації.

**Третє дослідження** «Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії». Вивчені та проаналізовані результати лікування 44 хворих на резектабельний РВВС за розробленим методом, порівняні з результатами лікування 187 хворих на резектабельний РСЧВВС та 58 хворих на РВВС, які отримували консервативну терапію.

Безпосередні результати лікування хворих є задовільними, рівні ускладнень і регресії пухлин у хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не відрізнялись, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС. Повна регресія відповідно досягнута у 4,65 % та 3,74 %, часткова – у 32,56 % та 29,94 %, стабілізація у 62,70 % та 64,18 %, прогресування – 0,0 % та 2,14 %.

У хворих на РВВС спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень ( $25,00 \pm 6,60$ ) порівняно з ( $14,44 \pm 2,58$ ) %, що ми пов'язуємо з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неoad'ювантної радіохіміотерапії та вищого травматичністю операцій, що повинні виконуватися при РВВС, ніж стандартна операція типу Льюїса. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялись ( $9,09 \pm 4,38$ ) порівняно з ( $5,35 \pm 1,65$ ) %, як було підсумовано вище.

Виконання субтотальної езофагектомії після проведеного курсу передопераційної РХТ дозволило виконати резекцію стравоходу R0 з перетинанням його на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см, що було патоморфологічно підтверджено. Про це, наразі, свідчить всього 1 випадок рецидиву пухлини у стравоході після субтотальної езофагектомії проти 2 випадків у хворих на РВВС, яким була виконана операція Льюїса та 15 випадків рецидиву після операції Льюїса, де проводився менш агресивний курс радіохіміотерапії, хоч і відступали при перетинанні стравоходу

традиційні 4 см від верхнього краю пухлини. Отже, виконання субтотальної езофагектомії у контексті розробленого методу комплексного лікування хворих на РВВС є виправданим та більш доречним, ніж виконання операції типу Льюїса.

При оцінці віддалених результатів варто вказати, що виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС практично не відрізнялась: 1-, 3- та 5- річна виживаність склали  $(74,23 \pm 6,71) \%$ ,  $(31,01 \pm 7,85) \%$ ,  $(14,69 \pm 7,49) \%$  у групі хворих з РВВС та відповідно  $(79,15 \pm 3,05) \%$ ,  $(21,24 \pm 3,41) \%$  та  $(10,03 \pm 2,75) \%$  у групі хворих на РСЧВВС.

При зіставленні віддалених результатів радикального (за розробленим методом) та консервативного лікування хворих на РВВС, починаючи з 6 міс. спостереження, виживаність хворих після радикального лікування була достовірно кращою. До того ж, медіана життя хворих на РВВС після самостійної РХТ склала 9,52 проти 15,2 міс. у радикально пролікованих, а середня тривалість життя  $(15,08 \pm 2,28)$  міс. проти  $(23,8 \pm 4,04)$  міс. відповідно. Це доводить той факт, що комплексне лікування за розробленим методом, що включає радикальне оперативне втручання, є ваговою альтернативою традиційній РХТ у цього контингенту хворих.

При вивченні структури локалізацій рецидиву після радикального лікування за розробленим хворих на РВВС, нами не зафіксовано жодного випадку метастазування у параезофагеальні, парааортальні, паракардіальні, заочеревинні та лімфовузли черевної порожнини та лише 1 випадок метастазування в печінку, причому при лікуванні РСЧВВС така локалізація віддалених метастазів посіла перше місце – більше третини всіх випадків.

При вивченні ризиків смерті та розвитку рецидиву захворювання після радикального лікування залежно від локалізації первинної пухлини, вони є тотожними у кожній з груп спостереження, але мають свої відмінності. Так, у хворих на РВВС, максимальний ризик смерті та ризик розвитку рецидиву виявляються через 12 міс. після проведеного лікування, після чого обидва ризики зменшуються до мінімальних значень, та починають вагово зростати

з 2 половини п'ятого року спостереження. У хворих на рак середньої частини внутрішньогрудного відділу обидва ризики також є максимальними через 12 міс. після лікування, але, незважаючи на деяке зменшення у 18 міс. спостереження, вони залишаються істотно високими практично до кінця 3 року спостереження. Це спостереження є достатньо важливим та наводить 2 моменти для подальших роздумів, а саме – необхідність використання більш агресивних схем лікування хворих на РСЧВВС (у т. ч. ад'ювантної терапії), або взагалі більш несприятливий прогноз (більш широке метастазування) при цій локалізації первинної пухлини у стравоході.

**Четверте дослідження** «Результати стентування хворих на рак стравоходу». Вивчені та проаналізовані результати стентування 49 хворих на РВВС, 73 хворих на РСЧВВС та порівняні з результатами накладення стоми у 53 хворих на РС.

Показано, що стентування неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС є виправданим, воно дозволяє хворим продовжити харчування природним шляхом та тим самим значно покращує якість життя хворих на відміну від накладення стоми. Як стентування, так і накладення стоми при нормалізації нутритивного статусу пацієнтів та відсутності протипоказів дозволяють проводити подальшу паліативну терапію у цих хворих.

На відміну від накладення стоми, стентування є ефективною методикою усунення стравохідних нориць, а подекуди дозволяє проводити паліативне лікування у цього вкрай важкого контингенту хворих з метою продовження тривалості життя.

Необхідно зауважити, що у первинних хворих, які були стентовані з приводу нориці, подальшу паліативну терапію вдалося провести лише у 2 хворих на РВВС, тоді як у таких хворих з РСЧВВС подальше лікування провести не вдалося.

Важливим спостереженням є той факт, що хворі на РВВС, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми, та такі хворі на РСЧВВС.

До того ж, виживаність хворих на РВВС після стентування не з приводу нориць була значно кращою, ніж при наявності, хоча лонг-рангові розбіжності виявилися недостовірними. Все це вказує на високу ефективність стентування хворих на РВВС не з приводу нориць. Важливим також є той факт, що хворі на РСЧВВС, які були стентовані з приводу нориць, мали такі самі віддалені результати виживаності, як і хворі на РСЧВВС, які були стентовані не з приводу нориць, що підтверджує високу ефективність стентування хворих на РСЧВВС з приводу нориць.

**П'яте дослідження** «Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу». В дослідженні вивчені показники експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у пухлинній тканині 50 хворих на рак стравоходу (парафінові гістологічні блоки) та їх прогностичне значення. Для імуногістохімічного дослідження експресії ERCC1 в клітинах операційного матеріалу хворих на РС застосовували стандартний стрептавідин-біотин-пероксидазний метод. Для дослідження експресії мікроРНК на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки) було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 від таких клініко-патологічних особливостей РС як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС. Середній рівень експресії у хворих становив  $(152,8 \pm 17,8)$  балів H-Score, з індивідуальними коливаннями від 0 до 285,0 балів H-Score. Середні значення експресії мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах хворих на РС дорівнюють  $(5,13 \pm 4,55)$  dCt, та  $(8,86 \pm 8,46)$  dCt, відповідно.

Показано, що у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування, рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим  $(191,0 \pm 18,6)$  балів H-Score) порівняно з хворими, які прожили більше 1 року, –  $(124,4 \pm 22,5)$  балів H-Score).

Аналіз показників експресії мікроРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на РС показав наявність тенденції до підвищення рівнів зазначених мікроРНК у пацієнтів, які прожили більше року.

Середні значення мікроРНК-200b становили  $(2,87 \pm 1,65)$  dCt у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та  $(6,4 \pm 2,21)$  dCt для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники мікроРНК-21 складали  $(6,19 \pm 2,63)$  dCt та  $(9,3 \pm 2,14)$  dCt, відповідно.

Виявлено, що суміжна експресія мікроРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили менше 12 міс. і більше року.

Встановлено референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21, які з високою точністю (від 86,2 % до 100,0 %) дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС.

Отримані дані свідчать про доцільність використання показників експресії ERCC1 та мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах для прогнозування агресивності перебігу РС.

Таким чином, узагальнюючи вищенаведене, можна зазначити, що у дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної онкології – покращення результатів лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом розробки і застосування нових методів та методик комплексного та комбінованого лікування.

**Ключові слова:** рак стравоходу, рак верхніх відділів стравоходу, комбіноване лікування, комплексне лікування, променева терапія, поліхіміотерапія, селективна (внутрішньоартеріальна) поліхіміотерапія, субтотальна езофагектомія, стентування, медико-біологічні маркери, ERCC1, мікроРНК-200b, мікроРНК-21.

## ANNOTATION

*Krahmalyov P.S.* Combined and complex treatment of patients with cancer of upper esophagus. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for Doctor of Medicine degree on specialty 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to one of the main problem of modern oncology – increasing the effectiveness of treatment of patients with cancer of the upper esophagus by developing and applying new surgical techniques, methods of combined and complex treatment.

Treatment of esophageal cancer (EC) is one of the most difficult problems in modern oncology worldwide. The rapid clinical course of the disease is forced by development of dysphagia that is a background for weight loss and cachexia developing in a few months. Patients usually die from nutritional depletion (Kirkilevsky S.I., 2013).

The second cause of death from EC is extensive and early metastasis development: for upper esophagus – in the mediastinum, cell spaces of the neck, supraclavicular areas; for thoracic esophagus – in the course of the lymphatic spaces of the submucosal membrane of the esophagus, in the lymph nodes of the mediastinum and esophageal tissue; cancer of the lower esophagus gives metastasis mainly to the lymph nodes of the upper small omentum (Ganul V.L., 2003).

EC is on the 8<sup>th</sup> place among the most common cancers in the world and 6<sup>th</sup> in male mortality from malignancies (Kamangar F., 2006). It is estimated that in 2012, 456 thousand new cases were diagnosed worldwide, and in 2017 there were more than 500 thousand new cases of EC (Richman D.M., 2017).

Talking about incidence of EC, patients with upper esophageal cancer (cervical and upper thoracic esophagus) comprises 10–15 % according to various data (Lee D.J., 1984).

It is important to note that squamous cell carcinoma (up to 95 %) is histologically detected in upper EC, while in the case of middle and lower esophageal cancer there is a tendency of increasing of glandular cancer (up to 30 %) (Lee D.J. et al., 1984; Brown LM , 2008). Patients with upper EC are usually treated conservatively. The authoritative organizations National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) recommend definitive chemoradiation. It should be noted that tumors of the upper esophagus are the most difficult for surgical treatment due to the anatomical features of this area (proximity of the larynx, trachea, pharynx, large vessels), the nature of tumor growth (spread along the esophagus, germination in neighboring organs). Adequate resection for upper EC cancer often requires removal of the larynx and pharynx. Difficulties mostly arise while restoring the passage because of the remoteness of the organs that should be used for graft formation (Polinkevich B.S., 2011).

One way to increase the effectiveness of treatment of this complex group of patients is to personalize and individualize treatment by studying the indicators of specific prognostic markers. However, there is currently no systematic approach to usage of biomedical prognostic factors in EC due to small number of studies.

Therefore, it seems logical to investigate the effectiveness of treatment of patients with EC depending on the localization of the primary tumor in the esophagus, to determine the most effective methods of conservative treatment of patients with MS and in particular upper EC, to study the effectiveness of treatment of patients with resectable upper EC, unresectable upper EC and complicated cancer of the upper and middle parts of the esophagus as well as to determine the role of some medical and biological prognostic markers, including ERCC1, miRNA-200b and -21, in personification of treatment of patients with EC.

The dissertation consists of 5 main studies.

*The first study* «General characteristics of patients. Analysis of survival of patients with esophageal cancer depending on the location of the primary tumor. Prognostic factors». The study is retrospective and randomized. The results

of treatment of 1465 patients with squamous cell carcinoma, including 265 patients with upper EC, 803 patients with cancer of the middle intrathoracic esophagus (MEC) and 397 patients with cancer of the lower thoracic and abdominal esophagus (LEC) were studied and analyzed.

Significantly better survival was found in patients with squamous cell LEC in early and in locally advanced processes and the survival of patients with upper EC and MEC did not differ significantly. However, there was no significant difference in survival of patients with stage 4 disease depending on the location of the primary tumor.

While assessing the risk of death of such patients with 1-2A stages, it has better rate during the first year of observation. However, it decreases sharply thereafter and it has a slight fluctuation, then increasing after long period of time. It approaches the maximum after 20 years (possibility of death from other causes).

While studying the risks of death, regardless of stage, it correlates with all mentioned above. At locally advanced processes patients with upper EC have the lowest risk of death during 3 years of follow up, but in 2 years it reaches again the maximum values. In patients with MEC it progressively decreases, although there is a significant single risk increasing after 5 years of follow up, and in patients with LEC it decreases after the maximum rise in a year as much as possible and begins to increase significantly from 8 years of follow up. While studying the risk of death of patients, the following can be noted. The longer patient lives after treatment, the lower risk of death. Based on the obtained data, it is logical and appropriate to be in a further study to compare the results of treatment of patients with lesions of the upper esophagus (study group) with those in patients with lesions of the middle part of the intrathoracic esophagus (comparison group).

The correlation analysis showed that EC is characterized by weak prognostic weight of traditional parameters that characterize patient and the tumor process. Significant influence on the prognosis was revealed by the following signs: stage of the disease, presence of regional and distant metastases, nature of treatment (study of coefficient indicators correlation). In the study of prognostic factors by gamma

distribution, it was found that the best prognosis for survival in patients with lower location of the primary tumor in the esophagus. The clinical stage, depth of invasion, nature of treatment, as well as the presence of regional and distant metastases have the most reliable prognostic effect. The latter have been shown to be crucial in predicting patients death.

*The second study* is «Conservative therapy in patients with cancer of the upper or upper-middle esophagus». The study is also a retrospective randomized study. *At the first stage of the study*, the results of treatment of 80 patients with upper EC and 348 patients with middle esophageal cancer with the help of definitive radiotherapy (DRT) were studied. Among patients who received 2 courses of DRT with 30 Gy compared with 1 course of PT with SVD 30 Gy long-term treatment results were better and in patients with upper EC these results are significantly better. It is noteworthy that the results of treatment of patients with upper EC after only one course of PT are worse than in patients with upper-middle EC.

The risks of death in all study groups is maximum at six months after RT. In patients who received 2 courses of RT it begins to increase, in contrast to patients who received 1 course of RT. In our opinion, this has a justified basis: the survival of patients with EC after independent RT is extremely low. Only a few patients survive for longer observation periods after 1 course and among those who received 2 courses of RT much more patients remain alive at long-term follow-up. They die later than patients after 1 course of RT.

Thus, in the treatment of patients with upper EC and MEC it is advisable to double dosage from 30 to 60 Gy in 2 courses of RT and most shown in patients with upper EC, which achieves a more pronounced therapeutic pathomorphosis in the tumor and regional metastases. However, it should be noted that RT alone leads to extremely low long-term outcomes in patients with EC and therefore it can be performed only in the presence of contraindications to chemoradiation (CRT) and surgical treatment.

During *the second stage of the study*, the effectiveness of CRT in 112 patients with upper EC and 173 patients with upper-middle esophageal cancer was studied. After studying and analyzing the treatment of the above patients, the following can be stated.

In patients who are not candidates for surgical treatment, it is advisable to conduct CRT, the results of which are significantly better than in stand-alone RT. However, certain features of optimal CRT regimens in the main and comparative groups have been revealed. It is mandatory to use chemotherapy regimens containing platinum drugs, both in patients with upper EC and in patients with upper-middle EC. The use of chemotherapy regimens without platinum preparations gives significantly lower survival rates.

In patients with upper EC, involvement of taxanes did not show better long-term results compared with the use of platinum-containing schemes. At the same time, a tendency to better survival results was found in patients with intra-arterial platinum-containing CRT, which, according to our calculations, is the most optimal treatment regimen for inoperable patients with upper EC.

Intraarterial CRT was also more effective in patients with upper-middle EC when using platinum drugs. But the inclusion of taxanes significantly increases the effectiveness of treatment of this group of patients. It is important to note that it is CRT with intravenous taxane-containing PCT was the most effective in patients with MEC, so it is the most optimal modality for this location.

***The third study*** «Method of comprehensive treatment of patients with cancer of the upper esophagus with combination of subtotal esophagectomy». The results of treatment of 44 patients with resectable upper EC by the developed method were studied and analyzed and compared with the results of treatment of 187 patients with resectable upper EC and 58 patients with upper EC who received conservative therapy.

The immediate results of treatment of patients are satisfactory, the levels of complications and tumor regression in patients with upper EC and upper-middle EC did not differ significantly, but there was a tendency to better results of tumor

regression in patients with upper EC. Full regression was achieved in 4,65 and 3,74 %, partial regression – in 32,56 and 29,94 %, stabilization in 62,70 and 64,18 %, progression – 0 % and 2,14 % according to each group.

Patients with upper EC had a higher frequency of postoperative complications ( $25,00 \pm 6,60$ ) % compared to ( $14,44 \pm 2,58$ ) %, which we associated with more significant damage on the tissues of the developed course of neoadjuvant CRT and higher trauma rate to be performed in upper EC than standard Lewis-type surgery. However, the levels of postoperative mortality in the main and comparative groups did not differ significantly ( $9,09 \pm 4,38$ ) % and ( $5,35 \pm 1,65$ ) %, as summarized above.

Performing subtotal esophagectomy after a course of preoperative CRT allowed to perform R0 resection of the esophagus with its intersection 2 cm above the upper edge of the tumor, instead of the traditional 4 cm, which was pathomorphologically confirmed.

This is currently evidenced by only 1 case of recurrence of esophageal tumor after subtotal esophagectomy against 2 cases in patients with upper EC who underwent Ivor-Lewis surgery and 15 cases of recurrence after Ivor-Lewis surgery, where a less aggressive course of CRT was performed, although receding traditional 4 cm from the upper edge of the tumor. Thus, performing subtotal esophagectomy in the context of the developed method of complex treatment of patients with upper EC is justified and more appropriate than performing Lewis-type surgery.

When evaluating the long-term results, it should be noted that the survival of patients with upper EC and MEC did not differ: 1-, 3- and 5-year survival was ( $74,23 \pm 6,71$ ) %, ( $31,01 \pm 7,85$ ) %, ( $14,69 \pm 7,49$ ) % in the group of patients with upper EC and respectively ( $79,15 \pm 3,05$ ) %, ( $21,24 \pm 3,41$ ) % and ( $10,03 \pm 2,75$ ) % in the group of patients with MEC.

When comparing the long-term results of radical treatment (according to the developed method) and conservative treatment of patients with upper EC, starting from 6 months observation, survival of patients after radical treatment was significantly better. In addition, the median life expectancy of patients with upper EC

after definitive CRT was 9.52 versus 15.2 months in group of radically treated patients and the average life expectancy was  $(15,08 \pm 2,28)$  months against  $(23,8 \pm 4,04)$  months accordingly. This proves the fact that complex treatment by the developed method, which includes radical surgery, is a significant alternative to traditional RHT in this group of patients.

When studying the structure of recurrences after radical treatment developed in patients with upper EC we did not record any case of metastasis to the paraesophageal, paraaortic, paracardial, retroperitoneal and abdominal lymph nodes and only 1 case of metastasis to the liver.

While studying the risks of death and development of recurrence after radical treatment depending on the location of the primary tumor, they appeared identical in each of the observational groups but have a few differences. Thus, in patients with upper EC the maximum risk of death and the risk of recurrence are detected after 12 months after primary treatment after which both risks are reduced to a minimum and begin to increase significantly from the second half of the fifth year of follow-up. In patients with middle intrathoracic cancer, both risks are also maximal after 12 months after primary treatment. However, without some reduction at 18 months of observation they remain significantly high until almost the end of 3 years of follow-up. This observation is quite important and provides 2 points for further reflection, namely - the need for more aggressive treatment regimens for patients with MEC (including adjuvant therapy) or in general more unfavorable prognosis at this location of primary tumor in the esophagus.

*The fourth study* is «Results of stenting of patients with esophageal cancer». The results of stent placement in 49 patients with upper EC and 73 patients with MEC were studied and analyzed and compared with the results of stoma formation in 53 patients with EC.

It has been shown that stenting of inoperable patients with upper EC and MEC is justified. It allows patients to continue eating per os and thus significantly improves the quality of life of patients in contrast to the imposition of a stoma. Both stenting and stoma imposition have an impact in the normalization of the nutritional

status of patients and the absence of contraindications allows further palliative therapy in these patients.

In contrast to the imposition of a stoma, stent placement is an effective method of preventing and removing esophageal fistulas and sometimes allows palliative treatment in this extremely severe group of patients in order to prolong life duration.

It should be noted that in primary patients who underwent stent placement due to fistula further palliative therapy was performed in only 2 patients with upper EC, while in such patients with MEC further treatment was not possible.

An important observation is the fact that patients with upper EC who were not stented for fistulas had significantly better long-term survival outcomes than patients with EC after stoma formation and such patients with upper-middle EC. In addition, the survival of patients with upper EC after stent placement not due to fistulas was significantly better than in the presence of fistulas. However, long-range differences were insignificant. All this indicates the high efficiency of stenting in patients with upper EC not due to fistulas. Also important is the fact that patients with fistulas who were stented for fistulas had the same long-term survival outcomes as patients who did not undergo stent placement for fistulas, which confirms high efficiency of stenting patients with fistulas.

*Fifth study* is «Determining the role of prognostic biomedical markers in patients with esophageal cancer». The study examined the indicators of ERCC1, miRNA-200b and -21 expression in tumor tissue of 50 patients with esophageal cancer (paraffin histological blocks) and their prognostic value. The standard streptavidin-biotin-peroxidase method was used for immunohistochemical study of ERCC1 expression in cells of surgical specimens of patients with EC. To study the expression of miRNAs on the specimens of patients (paraffin blocks) the method of real-time polymerase chain reaction was used.

There were no significant differences in the expression of ERCC1, miRNA-200b and -21 correlating with such clinical and pathological features of EC as the stage of the tumor process, tumor size and the presence of metastatic lymph node involvement.

The presence of ERCC1 expression in tumor tissue was found in 78,0 % of EC cases. The average level of expression in patients was  $(152,8 \pm 17,8)$  points of H-Score, with individual fluctuations from 0 to 285,0 H-Score points. The mean values of miRNA-200b and -21 expression in tumor cells in EC patients were  $(5,13 \pm 4,55)$  and  $(8,86 \pm 8,46)$ , respectively.

It was shown that in patients who died within 1 year after radical treatment the level of ERCC1 was 1.5 times higher ( $191,0 \pm 18,6$  points H-Score) compared with patients who lived more than 1 year ( $124,4 \pm 22,5$  H-Score points).

Analysis of miRNA-200b and -21 expression parameters depending on the life expectancy of patients with EC showed a tendency to increase the levels of these miRNAs in patients who lived more than a year. Mean miRNA-200b values were  $(2,87 \pm 1,65)$  dCt in patients who died within 1 year and  $(6,4 \pm 2,21)$  dCt for patients who lived more than 1 year, and miRNA-21 were  $(6,19 \pm 2,63)$  and  $(9,3 \pm 2,14)$  dCt, respectively. Adjacent expression of miRNA-200b and -21 was found different in groups of patients who lived less than 12 months and more than a year.

Referent values of adjacent expression of miRNA-200b and -21 have been established which with high accuracy (from 86,2 to 100,0 %) allows to predict life expectancy in patients with EC. The obtained data indicate the feasibility of using the expression of ERCC1 and miRNA-200b and -21 in tumor cells to predict the aggressiveness of EC.

Thus, summarizing all above, it can be noted that the dissertation solved the current problem of modern oncology improving the treatment of patients with cancer of the upper esophagus by developing and applying new methods and techniques of complex and combined treatment.

**Key words:** esophageal cancer, upper esophageal cancer, combination of therapy, complex treatment, radiotherapy, chemotherapy, selective (intraarterial) chemotherapy, subtotal esophagectomy, stent placement, medical and biological markers, ERCC1, microRNA-21, microRNA-200b.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,  
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Prognostic significance of microRNA-200b and ERCC1 expression in tumor cells of patients with esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krakhmalev, N. V. Malyshok, T. V. Zadvornyi, T. V. Borikun, T. M. Yalovenko // *Exp. Oncol.* – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 167–171. *(Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*
2. Вживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // *Клін. онкологія.* – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 76–82. *(Особистий внесок: аналіз світової літератури, статистичне узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка графічних матеріалів до публікації.)*
3. Methods of stent placement in patients with upper-third and middle-third esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krahmalyov, R. I. Frydel, O. Y. Dobrzhanskyi // *J. Education, Health and Sport.* – 2019. – V. 9, № 11. – P. 76–99. *(Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*
4. Кіркільєвський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // *Клін. онкологія.* – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98. *(Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

5. Комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель, Ю. О. Жуков // Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 327–332. *(Особистий внесок: участь у розробці методу комплексного лікування хворих на РВВС, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

6. Результати хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель, Ю. О. Жуков // Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 238–244. *(Особистий внесок: участь у розробці оригінальної методики субтотальної езофагоектомії, в оперативних втручаннях за розробленою методикою, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

7. Предоперационная химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков у пациентов с раком внутригрудного отдела пищевода / С. И. Киркилевский, Р. И. Фридель, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий // Евразийский онкол. журн. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 33–41. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

8. Методика проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку стравоходу / С. І. Кіркільєвський, Р. І. Фридель, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 55–65. *(Особистий внесок: участь у розробці методики, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

9. Результати застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків хворим на рак стравоходу / С. І. Кіркільевський, Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, П. С. Крахмальов // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 4. – С. 41–44. *(Особистий внесок: участь у розробці методики неоад'ювантної терапії хворих на РС, обробка та аналіз результатів лікування.)*

10. Безпосередні результати застосування доопераційної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків / Р. І. Фридель, С. І. Кіркільевський, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 2 (18). – С. 4–6. *(Особистий внесок: участь у розробці методики неоад'ювантної терапії хворих на РС, обробка та аналіз безпосередніх результатів.)*

11. Сучасні підходи до неоад'ювантної терапії хворих на рак стравоходу / С. І. Кіркільевський, Р. І. Фридель, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 18–22. *(Особистий внесок: огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

12. Современные подходы к лечению рака пищевода / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, И. В. Розумейко, А. А. Супруненко // Клин. онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 18–21. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, добір та аналіз наукової літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, обґрунтування висновків, підготовка матеріалів до друку.)*

13. Комбинированная гастрэктомия с резекцией участка аномально отходящей общей печеночной артерии и формированием межсосудистого анастомоза / С. И. Киркилевский, Р. И. Фридель, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий // Клин. онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 22–23. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, добір та аналіз наукової літератури.)*

14. Комбинированный торакоабдоминальный доступ – метод выбора при операциях по поводу рака желудка с распространением на пищевод / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, Б. А. Борисюк, В. М. Совенко, А. И. Шевченко // *Клин. онкология.* – 2013. – № 1 (9). – С. 6–9. *(Особистий внесок: виконання запропонованого доступу під час оперативних втручань, участь у лікуванні хворих, аналіз результатів досліджень.)*

15. Хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями пищевода / С. И. Киркилевский, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель, А. А. Супруненко // *Клин. онкология.* – 2013. – № 2 (10). – С. 24–30. *(Особистий внесок: огляд наукової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, створення та підготовка статті.)*

16. Современные подходы к лечению больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // *Архив клин. и эксперим. медицины.* – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 6–10. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів власних досліджень, обґрунтування висновків, підготовка матеріалів до друку.)*

17. Необходимость и выбор неоадьювантной терапии у больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // *Клин. онкология.* – 2012. – № 6 (2). – С. 16–19. *(Особистий внесок: участь у розробці методики неоад'ювантної терапії хворих, обробка та аналіз безпосередніх результатів.)*

18. Новые подходы в лечении больных со злокачественными новообразованиями органов грудной полости / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, А. В. Ганул, В. Д. Захарычев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, Л. В. Бороров, В. М. Сovenko, А. И. Шевченко, Б. О. Борисюк, О. И. Кобзев // Онкология. – 2010. – Т 12, № 1 (спец. вып.). – С. 18–24. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, обробка та узагальнення результатів власних досліджень.)*

19. Возможность повышения эффективности полихимиотерапии при местно-распространенном раке желудка кардиоэзофагеальной зоны / П. С. Крахмалев, С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, С. Н. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, А. В. Лукашенко, С. Л. Зайцев // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 409–413. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)*

20. Шунтирующая пластика пищевода – эффективный способ устранения дисфагии у больных с нерезектабельным раком дистальных отделов пищевода и желудка с переходом на пищевод / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, Ю. Н. Кондрацкий, С. Н. Притуляк, А. В. Лукашенко, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Онкология. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 120–124. *(Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

21. Стентирование пищевода при дисфагии, пищеводных свищах / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук, А. В. Лукашенко, Ю. Н. Кондрацкий, П. С. Крахмалев, Т. Н. Чернобай, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2007. – Т. 16, кн. 4. – С. 149–158. *(Особистий внесок: участь у стентуванні хворих, добір та аналіз наукової літератури, підготовка матеріалів до публікації.)*

22. Стентирование пищевода / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук, А. В. Лукашенко, Ю. Н. Кондрацкий, П. С. Крахмалев, Т. Н. Чернобай, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 700–716. *(Особистий внесок: огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, створення та підготовка статті до друку.)*

23. Пат. на винахід 84805 Україна, МПК (2006) А 61М 29/00, А 61 М 27/00, А 61 М 25/00. Пристрій для установки стенту, що саморозширюється / Кіркiлевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чернобай Т. М. ; Інститут онкології АМН України. – № а200706025; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 25.11.2008. – Бюл. 22. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення патентного пошуку, ідея дослідження, розробка методики, оформлення патента, впровадження способу.)*

24. Пат. на винахід 85305 Україна, МПК (2006) А 61М 25/00, А 61 М 27/00, А 61 М 29/00. Пристрій для видалення дротяних стентів, що саморозширюються / Кіркiлевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чернобай Т. М. ; Національний інститут раку. – № а200706028 ; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 12.01.2009. – Бюл. 1. *(Особистий аналіз літератури, проведення патентного пошуку, ідея дослідження, розробка методики, оформлення патента, впровадження способу.)*

25. Пат. 124379 Україна, МПК (2018.01) А 61 К 49/06, А 61 К 51/00, А 61 Р 35/00, А 61 N 5/00, А 61 В 17/00. Спосіб комплексного лікування хворих при раку верхньогрудного відділу стравоходу / Кіркiлевський С. І., Крахмальов П. С., Кондрацький Ю. М., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201709520 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 10.04.2018. – Бюл. 7. *(Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.)*

26. Пат. 124380 Україна, МПК (2018.01) А 61 В 17/00, А 61 М 27/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу / Кіркiлевський С. І., Крахмальов П. С., Кондрацький Ю. М., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201709521 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 10.04.2018. – Бюл. 7. (*Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.*)

27. Пат. 67346 Україна, МПК (2014.01) А 61 М 5/00. Спосіб лікування раку стравоходу / Кіркiлевський С. І., Крахмальов П. С., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201311715 ; заявл. 04.10.2013 ; опубл. 25.02.2014. – Бюл. 4. (*Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента.*)

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

28. Комбинированное лечение кардиоэзофагеального рака / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Сучасні технології в хірургії шлунково-кишкового тракту : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 05–06 травня 2011 р., Київ. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. 1. – С. 33–35.

29. Комбинированное лечение рака верхней части внутригрудного отдела пищевода / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, С. Н. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С.Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, Р.И. Фридель // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду), 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 48.

30. Радикальне лікування хворих на рак верхньогрудної частини стравоходу / С. І. Кіркiлевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р.І. Фридель // Діагностика та лікування злоякісних пухлин органів черевної порожнини : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11–12 червня 2015 р., Київ. – Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 90.

31. Радикальне лікування хворих на рак верхньогрудної частини стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, С. М. Крахмальов, Р. І. Фридель // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали IV Міжнар. мед. конгресу, 15–17 квітня 2015. – Київ, 2015. – С. 28.

32. Радикальне лікування хворих на рак верхньо-грудної частини стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 38.

33. Крахмальов П. С. Прогностичне значення експресії ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах хворих на рак стравоходу / П. С. Крахмальов, Н. В. Малишок, С. І. Кіркілевський // Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоналізованої терапії раку : матеріали наук.-практ. конф. (3–4 жовтня 2019 р., м. Київ). – Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 3 (81). – С. 261.

34. Крахмальов П. С. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / П. С. Крахмальов // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали VIII Міжнар. мед. конгресу, 17–19 квітня 2019. – Київ, 2019. – С. 118–119.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	33
ВСТУП.....	34
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
<b>ЛІКУВАННЯ РАКУ СТРАВОХОДУ ТА ЙОГО ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПРОБЛЕМИ.....</b>	
1.1. Сучасні принципи хірургічного лікування хворих на рак стравоходу та рак його верхніх відділів.....	45
1.1.1. До історії питання.....	45
1.1.2. Оперативні доступи в хірургії раку стравоходу.....	49
1.1.3. Рідкісні доступи в хірургії раку стравоходу.....	51
1.1.4. Реконструкція стравоходу.....	54
1.1.5. Методики формування стравохідних анастомозів при оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу.....	58
1.1.6. Підходи до лімфодисекції при оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу.....	60
1.1.7. Основні операції, що виконуються з приводу злоякісних новоутворень стравоходу.....	62
1.1.8. Сучасні принципи та напрями хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.....	64
1.1.9. Роль мініінвазивних хірургічних втручань в оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу.....	69
1.1.10. Сучасний стан стентування хворих на рак стравоходу.....	71
1.2. Променева терапія в лікуванні хворих на рак стравоходу.....	77
1.3. Радіохіміотерапія (комбінована мультимодальна терапія) в лікуванні раку стравоходу.....	82

1.4. Роль хіміотерапії в лікуванні хворих на рак стравоходу.....	84
1.5. Роль медико-прогностичних факторів в лікуванні та прогнозуванні перебігу раку стравоходу.....	90
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
<b>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>102</b>
2.1. Загальна характеристика хворих на рак стравоходу.....	102
2.2. Вивчення ефективності консервативної терапії хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу.....	111
2.2.1. Ефективність самостійної променевої терапії.....	111
2.2.2. Ефективність самостійної радіохіміотерапії.....	112
2.3. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.....	114
2.4. Стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу.....	116
2.5. Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у хворих на рак стравоходу.....	117
2.6. Методи статистичного аналізу факторів прогнозу.....	119
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
<b>АНАЛІЗ ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ. ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ.....</b>	
3.1. Вживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини.....	123
3.2. Прогностичні фактори при раку стравоходу.....	141
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНІХ ТА СЕРЕДНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ.....</b>	
	150

4.1. Самостійна променева терапія у хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу.....	150
4.1.1. Методика лікування.....	150
4.1.2. Загальна характеристика хворих.....	152
4.1.3. Результати лікування хворих.....	154
4.2. Самостійна радіохіміотерапія у хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу.....	170
4.2.1. Методика лікування.....	171
4.2.2. Загальна характеристика хворих.....	173
4.2.3. Результати лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу із застосуванням самостійної радіохіміотерапії.....	175
<b>РОЗДІЛ 5</b>	
<b>МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ В ОБСЯЗІ СУБТОТАЛЬНОЇ ЕЗОФАГЕКТОМІЇ.....</b>	
5.1. Методика одномоментної субтотальної езофагектомії при лікуванні хворих на рак верхніх відділів стравоходу.....	215
5.2. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.....	222
5.3. Загальна характеристика хворих.....	226
5.4. Безпосередні результати лікування.....	230
5.5. Віддалені результати лікування.....	234
<b>РОЗДІЛ 6</b>	
<b>РЕЗУЛЬТАТИ СТЕНТУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ.....</b>	
6.1. Методика встановлення саморозширюваних внутрішньостравохідних стентів.....	250
6.2. Загальна характеристика хворих.....	251
6.3. Безпосередні результати лікування.....	253

6.4. Результати стентування хворих на рак стравоходу.....	255
РОЗДІЛ 7	
ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ ПРОГНОСТИЧНИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ.....	273
7.1. Методика вивчення особливостей експресії ERCC1 та мікроРНК-200b, -21 у клітинах раку стравоходу.....	277
7.1.1. Вивчення особливостей експресії ERCC1 в клітинах раку стравоходу.....	277
7.1.2. Метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для визначення експресії мікроРНК в операційному матеріалі хворих на рак стравоходу.....	279
7.1.3. Методи статистичної обробки одержаних результатів.....	283
7.2. Результати.....	283
7.2.1. Зв'язок експресії ERCC1 з клініко-патологічними характеристиками пухлин та виживаністю хворих на РС.....	283
7.2.2. Зв'язок експресії мікроРНК-200b та -21 з клініко- патологічними характеристиками пухлин та показниками виживаності хворих на рак стравоходу.....	293
РОЗДІЛ 8	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	302
ВИСНОВКИ.....	321
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	326
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	328
ДОДАТКИ.....	381

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

3DCRT – Three-dimensional conformal radiotherapy  
BD-S – Biodegradable Stents  
DES – Drug-Eluting Stents  
EGFR – Epidermal growth factor receptor  
ERCC1 – Excision repair cross-complementing-1  
ESMO – European Society for Medical Oncology  
HER – Human epidermal receptor  
IMRT – Intensity-modulated radiation therapy  
LncRNA – Long non-coding RNA  
mAb – моноклональні антитіла  
NCCN – National Comprehensive Cancer Network  
SEMS – Self-Expanding Metallic Stents  
SEPS – Self-Expanding Plastic Stents  
TAA – tumor-associated antigen  
VEGF – Vascular endothelial growth factor  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ВПЛ – вірус папіломи людини  
міРНК – мікроРНК  
МНК – метод найменших квадратів  
ППТ – протонно-променева терапія  
ПТ – променева терапія  
ПХТ – поліхіміотерапія  
РВВС – рак верхніх відділів стравоходу  
РВД – разова вогнищева доза  
РНЧВАВС – рак нижньої частки внутрішньогрудного та абдомінального відділу стравоходу  
РС – рак стравоходу  
РСЧВВС – рак середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу  
РТК – рецептори тирозинкінази  
РХТ – радіохіміотерапія  
СВД – сумарна вогнищева доза  
ХТ – хіміотерапія

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Лікування раку стравоходу є однією з найскладніших проблем сучасної світової онкології. Клінічний перебіг захворювання зумовлений швидким розвитком синдрому дисфагії, широким та раннім метастазуванням: за РС відділів шийного та верхньогрудного – в середостіння, клітинні простори шиї, надключичні зони; грудного – по ходу лімфатичних просторів підслизової оболонки стравоходу, в лімфатичні вузли середостіння і навколостравохідну клітковину; нижнього – переважно в лімфатичні вузли верхнього відділу малого сальника [21].

РС посідає восьме місце серед найпоширеніших ракових захворювань у світі [164] та шосте – за смертністю чоловіків від злоякісних новоутворень. Захворюваність характеризується високою географічною залежністю; розбіжність показників між окремими країнами є 15–20-кратною – від 1,7–2,2 випадків у Ізраїлі, Вірменії, Малі та В'єтнамі до 100,0 на 100 тис. населення у Китаї, Ірані, країнах Центральної та Середньої Азії [223]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2018 р. зареєстровано 1745 випадків РС, загальна захворюваність склала 4,9 на 100 тис. населення [45]. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, у співвідношенні 5–10:1 (8,6:1 в Україні), пік захворюваності припадає на віковий період 50–60 років, хворі віком понад 70 років складають 40 % [33].

В сучасному лікуванні РС використовують хірургічне втручання, променеву терапію та хіміотерапію. Історично, з початку ХХ ст. в основному використовувалась ПТ, а з 40-х рр. почався стрімкий розвиток хірургічних методів лікування. Хіміотерапія (ХТ) посідала скромне місце, але з 90-х рр. все ширше використовується радіохіміотерапія, що істотно підвищило безпосередні результати лікування.

Необхідно зазначити, що тільки хірургічне лікування надає можливість лікувати хворого радикально та визнане золотим стандартом за резектабельного РС [191].

У структурі захворюваності на РС хворі з раком верхніх відділів стравоходу – шийного та верхньогрудного, за різними даними, складають 10–15 % [34, 110].

Доведено, що паління тютюну та вживання алкоголю є факторами ризику розвитку РВВС. Мутації в алкогольдегідрогеназі, зокрема 1В та ALDH-2 (двох ферментах, що беруть участь в обміні алкоголю) також пов'язані з виникненням неоплазії у верхніх дихальних шляхах та верхніх відділах стравоходу [89, 307, 382, 429].

Висока захворюваність на РВВС спостерігається в Ірані, Центральній Азії, Монголії, Північному Китаї та Південній Африці, що пов'язане з нутритивними та екологічними особливостями цих регіонів. Роль сімейного анамнезу ще не доведена [202]. Високий ступінь впливу поліциклічних ароматичних вуглеводнів також пов'язаний з високим ризиком РВВС [345]. Також суперечливими є результати досліджень зв'язку між інфікуванням вірусом папіломи людини (ВПЛ) та РВВС, через високу захворюваність на ВПЛ у регіонах, ендемічних для РВВС [239, 248, 419].

Важливо зазначити, що при РВВС гістологічно визначається саме плоскоклітинний рак (до 95 %), водночас при РС середніх та нижніх відділів спостерігається тенденція до підвищення частоти залозистого раку (до 30 %) [88, 107].

Зазвичай хворих на РВВС прийнято лікувати консервативно як на теренах СНД [21], так і в світі – NCCN та ESMO рекомендована самостійна РХТ [328]. Варто зазначити, що пухлини верхніх відділів стравоходу представляють найбільші труднощі для хірургічного лікування, зумовлені анатомічними особливостями будови (близькість гортані, трахеї, глотки, крупних судин, глибина залягання), характером росту пухлини (розповсюдження упродовж стравоходу, проростання в сусідні органи).

Наразі не існує уніфікованих алгоритмів радикального та паліативного лікування хворих на РВВС. Хворим проводять курси дистанційної ПТ, де сумарна вогнищева доза може складати від 40 до 75 Гр. ХТ проводять як у монорежимах, так і в різних комбінаціях цитостатиків під час поліхіміотерапії. Немає консенсусу щодо вибору схем ПХТ при РВВС та шляху їх введення, а при найбільш ефективній РХТ – загальноприйнятих рекомендацій та протоколів.

Найскладнішою залишається проблема хірургічного лікування хворих на РВВС. Операції при такій патології вкрай складні, з високим відсотком післяопераційних ускладнень та летальності, навіть порівняно з хірургічним лікуванням раку інших відділів стравоходу. Вони часто призводять до інвалідизації хворого та значно знижують якість життя. Адекватна резекція при РС шийного відділу часто потребує видалення гортані та частини глотки. Складності здебільшого виникають при відновленні пасажу в зв'язку з віддаленістю органів, необхідних для утворення трансплантата [273]. Різноманітні методики реконструкції видаленої частки стравоходу (вільним кишковим трансплантатом, шкірно-м'язовими клаптями) не набули широкого впровадження в клінічну практику через високу складність техніки виконання.

Необхідно зауважити, що багато хворих на РС, у т. ч. на рак верхніх відділів стравоходу, на момент встановлення діагнозу мають неоперабельний або ускладнений пухлинний процес, дисфагію високого ступеня, норичеві ускладнення, які загрожують життю хворого [347]. Зазвичай такі хворі отримують симптоматичне лікування, рідко – самостійну ПТ, ПХТ, РХТ. При РС немає чітких сучасних рекомендацій щодо персоніфікації та індивідуалізації лікування. Є окремі повідомлення про вплив молекулярно-біологічних предикторів на перебіг та прогноз захворювання, але впровадження цих методів при РС у повсякденну практику ще в перспективі, на відміну від інших злоякісних пухлин [417].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дослідження проведено за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Удосконалити методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0112U000023, шифр ВН.14.01.07.142-12; 2012–2014 рр.); «Розробити нові методики комплексного лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0115U000812, шифр ВН.14.01.07.162–15; 2015–2017 рр.); «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (номер державної реєстрації 0118U003728, шифр ВН.14.01.07.181–18; 2018–2020 рр.)

**Мета дослідження:** покращити безпосередні і віддалені результати лікування та якість життя хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів та методик комбінованого та комплексного лікування, модифікації оперативних втручань, персоніфікації лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати показники виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини, визначити закономірності та відмінності, обґрунтувати доцільність формування груп хворих для подальшого дослідження.
2. Вивчити статистичні прогностичні фактори при раку стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини.
3. Дослідити ефективність лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу консервативними методами (хіміотерапія, поліхіміотерапія, променева терапія, радіохіміотерапія). Визначити найбільш ефективне лікування у хворих на рак стравоходу з урахуванням локалізації первинної пухлини.
4. Підвищити ефективність лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням розробленої оригінальної методики оперативного

втручання у хворих на рак верхніх відділів стравоходу в обсязі одномоментної субтотальної езофагектомії.

5. Розробити метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оригінальної методики неoad'ювантної терапії та наступного оперативного втручання; обґрунтувати його ефективність та доцільність.

6. Проаналізувати результати стентування у хворих з неоперабельним та ускладненим раком стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини.

7. Визначити роль медико-біологічних прогностичних факторів ERCC1, мікроРНК (міРНК)-200b та міРНК-21 у персоніфікації лікування та подальшого прогнозування перебігу захворювання у хворих на рак стравоходу та довести доцільність і перспективність їх використання.

*Об'єкт дослідження:* комбіноване та комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

*Предмет дослідження:* найближчі та віддалені результати комбінованого та комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу.

**Методи дослідження:** загальноклінічні – для оцінки поширення пухлинного процесу, ефективності проведеної терапії та виявлення віддалених метастазів при первинному і динамічному обстеженнях (об'єктивний статус, загальний і біохімічний аналіз крові, коагулограма); гістологічне дослідження первинної пухлини лімфатичних вузлів, цитологічне, цитогенетичне дослідження, імуногістохімічне дослідження первинної пухлини; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, спіральна комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини з трифазним контрастуванням; езофагодуоденоскопія. Аналіз результатів досліджень, показників безпосередньої і віддаленої ефективності лікування хворих на рак стравоходу та рак верхніх відділів стравоходу проводили з використанням статистичних пакетів MedStat і MedCalc (MedCalc Software, 1993–2012), IBM SPSS Statistics ver 21.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчені та проаналізовані результати лікування 1465 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу залежно від рівня локалізації пухлини у стравоході, які отримували лікування в Національному інституті раку, та доведено достовірно кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний рак, локалізований у нижній частці внутрішньогрудного та абдомінального відділів стравоходу як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах (медіана життя 13,02 міс.; середня тривалість 25,0 міс.), а виживаність хворих на РВВС (медіана життя 10,62 міс.; середня тривалість 19,5 міс.) та хворих на рак, локалізований у середній частці внутрішньогрудного відділу стравоходу (медіана життя 9,90 міс.; середня тривалість 18,51 міс.), достовірно не розрізнялася.

Вперше доведено, що РС характеризується слабким прогностичним значенням показників статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини, але прогностичний вплив мають клінічна стадія хвороби ( $\rho = -0,20$ ) та глибина інвазії пухлини, що найбільш значуща у хворих на рак верхніх ( $\rho = -0,12$ ) та середніх ( $\rho = -0,14$ ) відділів стравоходу. Виявлено істотний вплив на прогноз таких ознак: наявність регіонарних ( $\rho = -0,15$ ) та віддалених ( $\rho = -0,13$ ) метастазів, характер лікування ( $\rho = 0,17$ ).

При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням вперше встановлено, що кращий прогноз у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході.

Вперше проаналізовано та доведено, що при консервативному лікуванні хворих на РВВС найефективнішою є схема радіохіміотерапії з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною ПХТ.

Вперше проаналізовано та доведено, що при консервативному лікуванні хворих на РСЧВВС найефективнішою є схема радіохіміотерапії з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньовенною таксановмісною ПХТ.

Вперше доведено, що виконання одномоментної субтотальної езофагектомії дозволяє виконувати резекцію R0 з перетинанням стравоходу на 2 см вище верхнього краю пухлини замість традиційних 4 см.

Вперше в світі розроблено метод комплексного лікування хворих на РВВС та встановлено, що застосування розробленого методу достовірно підвищує віддалені результати лікування порівняно з традиційною самостійною РХТ – медіана життя радикально пролікованих хворих склала 15,2 міс. проти 9,52 міс., а середня тривалість відповідно  $(23,8 \pm 4,04)$  міс. проти  $(15,08 \pm 2,28)$  міс. Доведено, що віддалені результати лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу за розробленим методом комплексного лікування є задовільними та тотожними з віддаленими результатами лікування хворих на рак середніх відділів стравоходу.

Вперше доведено ефективність встановлення саморозширюваних внутрішньостравохідних стентів у неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС.

Вперше встановлено, що рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим у пацієнтів з РС, які померли протягом 1 року після проведення радикального комплексного лікування ( $191,0 \pm 18,6$  балів H-Score), порівняно з хворими, які прожили більше 1 року без ознак продовження захворювання ( $124,4 \pm 22,5$  балів H-Score).

Вперше доведено, що підвищення рівнів експресії міРНК-200b та -21 є прогностично сприятливими факторами. Середні значення міРНК-200b становили  $(2,87 \pm 1,65)$  балів H-Score у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та  $(6,4 \pm 2,21)$  балів H-Score для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники міРНК-21 складала  $(6,19 \pm 2,63)$  та  $(9,3 \pm 2,14)$  балів H-Score.

Вперше доведено істотне прогностичне значення суміжної експресії міРНК-200b та -21, що відрізняється в групах пацієнтів, які прожили до 1 року та більше після радикального лікування. Референтні значення суміжної експресії міРНК-200b та -21 з високою вірогідністю дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС, тобто, чим вищий рівень експресії обох міРНК у тканині пухлини, тим більш сприятливим є прогноз у пацієнта.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений і впроваджений метод комплексного лікування хворих на РВВС, який надає можливість проводити радикальне лікування хворих на РВВС, покращує безпосередні та віддалені результати лікування (пат. України 124379).

Розроблена і впроваджена методика одномоментної субтотальної езофагектомії при радикальному лікуванні хворих на РВВС дозволяє проводити радикальне оперативне лікування хворих на РВВС, істотно зменшити післяопераційну летальність, покращити якість життя, показники виживаності хворих порівняно з самостійною радіо хіміотерапією (пат. України 124380).

Розроблені та впроваджені рекомендації щодо проведення найбільш ефективного режиму радіохіміотерапії у хворих на РВВС, що складається з поєднання двох курсів променевої терапії СВД 30 Гр кожний з внутрішньоартеріальною (в/а) платиновмісною поліхіміотерапією (пат. України 67346).

Розроблені та впроваджені рекомендації щодо проведення найбільш ефективного режиму радіохіміотерапії у хворих на РСЧВВС, що складається з поєднання двох курсів променевої терапії СВД 30 Гр кожний з внутрішньовенною (в/в) таксановмісною поліхіміотерапією.

Розроблені та впроваджені підходи щодо стентування хворих на РВВС та РСЧВВС (пат. України на винаходи 84805, 85305).

Застосування медико-біологічних маркерів ERCC1, міРНК-200b та -21 у хворих на рак стравоходу доцільне з метою персоніфікації лікування та подальшого прогнозу перебігу хвороби.

**Впровадження результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику Національного інституту раку, Комунальних підприємств «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер Полтавської обласної ради», «Одеський обласний онкологічний диспансер Одеської обласної ради» та «Криворізький онкологічний диспансер Дніпропетровської обласної ради», що підтверджено відповідними актами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Здобувач брав безпосередню участь у розробці та впровадженні методів і методик лікування хворих на РС. Збір, вивчення, аналіз і узагальнення клінічного матеріалу, математична обробка й аналіз отриманих результатів, їх опис та ілюстрації, формулювання основних положень, теоретичних узагальнень виконав здобувач. Проводив хірургічні втручання за розробленими методиками, брав участь у заходах післяопераційної реабілітації хворих, виконував оперативні втручання в разі післяопераційних ускладнень. Провів збір, систематизацію та аналіз даних для статистичних розрахунків за допомогою стандартних методів: характеристику груп хворих, стандартні розрахунки описових статистик сформованих груп, відповідно перевіряв їх на статистичну однорідність за обраними показниками із заданим рівнем статистичної значущості. Вивчив і проаналізував прогностичні фактори при РС залежно від рівня локалізації первинної пухлини, результати консервативного лікування хворих на РВВС та РСЧВВС, визначив оптимальні схеми щодо самостійної РХТ. Брав безпосередню участь у розробці методики одномоментної субтотальної езофагектомії для оперативного лікування хворих на РВВС. Науково обґрунтував і розробив метод комплексного лікування хворих на РВВС, впровадив його у практику, вивчив і проаналізував одержані результати. Узагальнив результати стентування хворих з неоперабельним та ускладненим РС. Обґрунтував доцільність використання медико-біологічних маркерів ERCC1 та міРНК-200b та -21.

Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем, самостійно сформульовано наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані без посилань ідеї і розробки співавторів публікацій, не використані матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації.

Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: XII з'їзді онкологів (Судак, 2011) та XIII (Київ, 2016) з'їзді онкологів та радіологів України; IV (Київ, 2015) та VIII (Київ, 2019) Міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»; міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини» (Вінниця, 2018), «Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту» (Київ, 2018); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні технології в хірургії шлунково-кишкового тракту» (Київ, 2011), «Діагностика та лікування злоякісних пухлин органів черевної порожнини» (Київ, 2015), «Ukraine Pathophysiology and biobank conference Multilevel prevention and diagnosis in oncology» (Харків, 2018), «Актуальні питання міждисциплінарної взаємодії в онкології» (Херсон, 2019); науково-практичній конференції «Інноваційні технології скринінгу, діагностики та персоналізованої терапії раку» (Київ, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових статті (19 – у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 2 – в іноземних, 1 – у виданні, що індексується в наукометричній базі Scopus); 7 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів, з'їздів. Отримано 2 патенти України на винаходи та 3 на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 397 сторінках машинопису і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власного дослідження, аналізу й узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 91 таблицею та 115 рисунками. Список використаних джерел містить 466 наукових публікацій, у т.ч. 67 кирилицею, 399 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### ЛІКУВАННЯ РАКУ СТРАВОХОДУ ТА ЙОГО ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ТА ПРОБЛЕМИ

Історія лікування РС вже має півторавіковий досвід. У різні періоди розвитку терапії РС онкологи віддавали перевагу тому чи тому методу лікування або їх поєднанню. Так, на початку ХХ ст. домінуючою була ПТ. З 40-х років відбувається стрімкий розвиток різних методик оперативного лікування. Хіміотерапевтичне лікування, як самостійна терапія при РС, і дотепер посідає скромне місце через низьку ефективність. З 90-х років у лікуванні РС було досягнуто істотного прогресу за поєднання ПХТ та ПТ в одночасну РХТ, особливо в неоад'ювантному режимі, що пов'язане з радіосенсибілізуючою дією цитостатиків.

З початку ХХІ ст. при лікуванні РС активно розвивається напрям мініінвазивних оперативних втручань, але переконливих даних щодо застосування цих методик не отримано. Відкритими залишаються питання обсягу лімфодисекції при РС, способи заміщення стравоходу, формування стравохідних анастомозів, інтра- та післяопераційних ускладнень, які є особливо актуальними при хірургічному лікуванні РВВС.

Всі означені три метода лікування – хірургія, променева терапія, хіміотерапія – на сьогодні складають арсенал засобів, які використовуються при лікуванні РС.

Лікувальна тактика при РС на сьогодні насамперед залежить від рівня розташування первинної пухлини у стравоході. Якщо при ураженні середніх та нижніх відділів стравоходу методом вибору лікування є комплексування передопераційної РХТ з наступним оперативним втручанням, то хворих на РС шийного та верхньогрудного відділів прийнято лікувати консервативно.

Необхідно зазначити, що таргетна терапія, яка наразі бурхливо розвивається при лікуванні різних злоякісних новоутворень, на сьогодні ще

не має такого поширення при плоскоклітинному РС. Але результати багатьох проведених досліджень вказують на її перспективність цього напрямку у майбутньому.

Індивідуалізація та персоніфікація лікування хворих на плоскоклітинний РС умотивовує вивчення ролі різноманітних медико-біологічних факторів як маркерів прогнозу лікування та перебігу захворювання.

## **1.1. Сучасні принципи хірургічного лікування хворих на рак стравоходу та рак його верхніх відділів**

Хірургічне лікування пацієнтів зі злоякісними і новоутвореннями стравоходу є одним з найбільш складних і цікавих питань сучасної хірургії. Сама онкохірургія стравоходу вкрай складна, глибоко індивідуальна, залежить від анатомо-фізіологічних особливостей хворого, переваг хірургічних та онкологічних шкіл.

Незважаючи на 150-річний досвід хірургії стравоходу, багато питань не мають на сьогодні чіткої уніфікованої відповіді. Найбільш актуальними і складними для хірургів є вибір оперативного доступу, методу реконструкції стравоходу, формування стравохідного анастомозу, необхідність і обсяг лімфодисекції і, нарешті, вибір виду та обсягу власне оперативного втручання.

1.1.1. До історії питання. Розвиток хірургії раку стравоходу умовно доцільно розділити на 3 періоди.

Перший період – пошук доступів до стравоходу і розробка основних технічних прийомів операції. В.А. Басов у 1842 р. [цит. по 15] розробив на трупах операцію гастростомії при раку стравоходу, а С.Е. Sedillot виконав її у хворого у 1849 р.

В історії хірургії першим почав цілеспрямовано розробляти доступ до стравоходу І.І. Насілов. Для доступу до верхньогрудного відділу стравоходу він виконував розріз зліва на задній стінці грудної клітини у вигляді скоби з основою у хребта, починаючи з проекції III грудного хребця і проводячи його

вниз до VI грудного хребця, роблячи додаткові розрізи у напрямку до лівої лопатки і відкидаючи шкірно-м'язовий клапот з середини назовні. Потім він видаляв паравертебральні ділянки III, IV, V, VI ребер, відшаровував плевру назовні і таким чином отримував доступ до середостіння. Стравохід виділяв з клітковини середостіння. Для доступу до нижніх відділів стравоходу він робив аналогічний розріз, але справа, в проекції VIII–XI ребер. У разі переходу пухлини на сусідні органи рекомендував вшивати уражений відділ стравоходу в зовнішню рану. Класична робота І.І. Насілова є першим в світі експериментом в історії торакальної хірургії [29].

Б.С. Розанов наголошує, що така операція дуже травматична та завжди існує реальна небезпека поранення плеври і виникнення відкритого пневмотораксу, що спонукало до пошуків інших доступів до стравоходу, зокрема розробки трансплеврального [49].

В.Д. Добромислов вирішив проблему доступу до стравоходу трансплевральним шляхом. Він вказав, що стравохід у верхній частині, до кореня легені, краще доступний праворуч, а нижче кореня легкого – зліва. В експериментах на собаках В.Д. Добромислов викроював шкірно-м'язовий клапот з резекцією трьох ребер і розкривав плевральну порожнину. Крім встановлення переваг трансплеврального доступу до стравоходу, він фактично розв'язав проблему сучасного інтратрахеального наркозу з керованим диханням [13].

У 1904 р. І. Mikulith розробив міжреберний розріз (*thoracotomia lateralis*) для доступу до органів грудної порожнини. Через рік, в 1905 р., Е.Ф. Sauerbruch опублікував результати своїх експериментів на собаках з видалення кардії і стравоходу. Останній застосовував міжреберну торакотомію в сьомому і восьмому міжребер'ї. У 1908 р. торакотомію з приводу рубцевого звуження стравоходу з метою створення обхідного анастомозу з тонкою кишкою зробив С.П. Федоров. Першу успішну трансплевральну операцію на стравоході виконав у 1911 р. Н.І. Меуер хворому на кардіоспазм [15].

У 1913 р. J.H. Zaajyer виконав першу в світі успішну трансплевральну резекцію нижньогрудного відділу стравоходу з приводу раку цієї локалізації. Йому вдалося відновити безперервність стравохідно-шлункового тракту шляхом накладання внутрішньогрудного езофагогастроанастомозу [463]. Операція проведена в 3 етапи. Після неї хворий прожив 98 днів. У тому самому 1913 р. F.J.A. Torek, з доступу за В.Д. Добромисловим, виконав трансплевральну резекцію грудного відділу стравоходу при раку. Оральний кінець стравоходу разом з пухлиною був виведений на шию через окремий розріз на лівому боці шиї по ходу внутрішнього краю *m. sternocleidomastoideus*. Після цього пухлина була відсічена, а слизова оболонка стравоходу вшита в шкіру. Дистальний відділ стравоходу був інвагінований у шлунок. Грудна стінка зашита наглухо, накладена гастростома [440].

Значення цих двох вдалих операцій – J.H. Zaajyer при раку нижньогрудного відділу стравоходу і F.J.A. Torek – при раку середнього відділу, було вирішальним. Вони довели, якщо операція з приводу пухлини стравоходу зроблена вчасно, хворі можуть не тільки перенести саме хірургічне втручання, але і жити тривалий час. F.J.A. Torek першим поставив проблему хірургії РС як проблему онкологічну.

У 1930 р. К.П. Сапожков повідомив про проведення радикальних операцій за власною методикою у 3 хворих на рак нижньої третини стравоходу. Втручання виконували трансочеревинним доступом. Після лапаротомії шлунок відтісняли донизу, а ліву частку печінки – вправо, оголювали діафрагму. У місці виходу черевного відділу стравоходу проводили сагітальну гіатотомію. Розріз діафрагми не повинен був перевищувати 2–2,5 см. Через цей розріз тупо виокремлювали стравохід і видаляли його трохи вище верхньої межі пухлини, останню виводили в рану. Після цього здійснювали шийну езофаготомію. У стравохід вводили зонд Труссо з оливою, стравохід на рівні резекції фіксували до зонду. Витягуючи зонд, стравохід інвагінували і виводили на шию [15].

Другий період, що характеризувався значними успіхами в хірургії раку стравоходу розпочався з повідомлення А.Г. Савіних про його метод резекції кардії, або резекції шлунка, з одномоментним стравохідно-шлунковим або стравохідно-тонкокишковим анастомозом. Використавши трансочеревинний доступ, він в 1929 р. зробив у хворого на рак кардії гастректомію з резекцією 2,5 см стравоходу під спинномозковою анестезією і наклав езофагоєюнонастомоз у середостінні. У 1939 р. він доповів про 46 радикальних операцій з приводу раку кардії і нижнього відділу стравоходу з успішним результатом у 21 хворого [50]. J.H. Garlock (1937), R.H. Sweet (1942) і J. Lewis (1946) об'єднали принципи резекції стравоходу і пластичного його заміщення, надавши імпульс найбільш перспективним одномоментним операціям. У 1932 р. Осава запропонував комбінований лівобічний торакоабдомінальний доступ, доповнений діафрагмотомією, який в 1946 р. реалізував J.H. Garlock [216, 276, 418].

Варто відзначити, що успішний розвиток хірургії стравоходу був можливим завдяки не тільки вдосконаленню оперативної техніки, а й значною мірою внаслідок якісних змін в анестезіології та прогресу в методах ведення раннього післяопераційного періоду. Провідного значення набув ендотрахеальний наркоз зі штучною вентиляцією легень. Тому широке впровадження хірургічних операцій при раку стравоходу почалось тільки з кінця 50-х – на початку 60-х рр.

В СРСР першу успішну операцію типу Торека зробив В.І. Казанський в 1945 р., а першу успішну резекцію стравоходу з накладенням внутрішньогрудного стравохідно-шлункового анастомозу – Б.В. Петровський в 1946 р. У цьому контексті необхідно згадати прізвища відомих російських хірургів – П.А. Герцен, С.С. Юдін, А.А. Русанов, Е.Л. Березов та ін. [15].

Хірургія РС в третьому сучасному періоді розвитку характеризується розробленням і впровадженням основних принципів хірургічного лікування пацієнтів із злякисними новоутвореннями стравоходу, оптимізацією хірургічного втручання, яке є складовою комбінованого і комплексного лікування при злякисних новоутвореннях стравоходу з неoad'ювантною та ад'ювантною хіміопроменевою терапією.

1.1.2. Оперативні доступи в хірургії раку стравоходу. При обґрунтуванні вибору того чи того оперативного доступу до стравоходу необхідно виходити як з топографо-анатомічних міркувань, так і індивідуальних патофізіологічних даних. Найкращий доступ до ураженого відділу стравоходу – найменш травматичний і по можливості оптимально функціональний для хірурга.

На сьогодні визнаними доступами є правобічна торакотомія (з одномоментною верхньосерединною лапаротомією), комбінований лівобічний торакоабдомінальний доступ і цервікотомія.

Правобічну торакотомію рекомендують при локалізації ураження у верхньо-, середньо- і нижньогрудному відділах стравоходу, вона є найбільш поширеною. У 1946 р. I. Lewis вперше виконав резекцію стравоходу з пухлиною з внутрішньоплевральною пластикою стравоходу шлунком, причому операція була двомоментною – спочатку верхньосерединна лапаротомія і мобілізація шлунка, а через 2 тижні – правобічна торакотомія, резекція стравоходу з пухлиною, транслокація шлунка і накладання стравохідно-шлункового анастомозу.

Операція Льюїса (*abdominal right-thoracic Ivor Lewis esophagectomy*) стала майже домінуючою [32, 99, 112, 259]. Її суть полягає в правобічній торакотомії, верхньосерединній лапаротомії, одномоментній пластиці стравоходу шлунком, внутрішньоплеврально у задньому середостінні і внутрішньоплевральному формуванні стравохідно-шлункового анастомозу. Переваги правобічної торакотомії є наслідком анатомічних передумов: внутрішньогрудний стравохід, починаючи зі своєї середньої частини, розташований правіше від грудної аорти, тому він практично повністю доступний з боку правої плевральної порожнини.

Істотний недолік доступу – з-за печінки неможливо досягти органів черевної порожнини, і, відповідно, для підготовки шлункового трансплантата необхідно проводити лапаротомію. Це значно подовжує тривалість операції і підвищує її травматичність.

Правобічну торакотомію виконують по п'ятому міжребер'ю – від довгих м'язів спини до краю реберної дуги. У клініці Національного інституту раку (Київ) при розташуванні пухлини в верхньому або середньогрудному відділі стравоходу перевагу надають торакотомії по четвертому міжребер'ю.

Комбінований лівобічний торакоабдомінальний доступ рекомендований при локалізації ураження у нижньогрудному відділі стравоходу і при пухлинах кардіоезофагеальної зони. Після косої лапаротомії зліва і за відсутності ознак нерезектабельності процесу в черевній порожнині проводять торакотомію до прямих м'язів спини (зазвичай по сьомому міжребер'ю, а західні рекомендації пропонують по восьмому міжребер'ю) з частковою діафрагмотомією. Додаткова одномоментна лапаротомія значно розширює зону дії хірурга і тому істотно полегшує процес мобілізації не тільки шлунка, але і стравоходу.

Деякі автори широко застосовують лівобічну тораколапаротомію навіть при пухлинному ураженні середньої частини стравоходу [63]. У положенні хворого на правому боці вони виконують шкірний розріз уздовж шостого міжребір'я – від лівої лопатки лінії до точки в 3 см дистальніше реберної дуги. Після виконання торакотомії і перетину реберної дуги розсікають черевну стінку до зовнішнього краю лівого прямого м'яза живота і потім частково – діафрагму. В ході мобілізації стравохід виділяють на всьому протязі до самої глотки. Для полегшення мобілізації стравоходу на рівні дуги аорти автори вдаються до розсічення парієтальної плеври над дугою аорти латеральніше лівої надключичної артерії: стравохід стає легше виділяти через простір, що утворюється.

Просту цервікотомію застосовують тільки для формування шийного стравохідно-шлункового анастомозу. При цьому роблять два розрізи спереду обох кивальних м'язів з тим, щоб забезпечити доступ до обох зворотних нервів [2]. Розріз проводять уздовж переднього краю лівого кивального м'яза, після чого перетинають лівий плечопід'язиковий м'яз і далі розсікають фасції шиї до передтрахеальної включно [63]. Двобічна цервікотомія має на меті не тільки створення анастомозу, а й проведення шийної лімфаденектомії.

У деяких клініках вдаються до одномоментного використання трьох доступів – правобічної торакотомії, верхньосерединної лапаротомії і цервікотомії з таких причин.

1. Операцію типу Льюїса, при якій стравохід перетинають на рівні його середньої або верхньої третини і анастомоз розташовують нижче верхньої апертури грудної клітки, розглядають як свідомо паліативну, навіть при раку нижньої його частини, через мультицентричний ріст раку стравоходу [2, 63]. У зв'язку з цим виконують субтотальну езофагектомію з майже повним видаленням стравоходу і формуванням анастомозу між куксою стравоходу і трансплантатом на шиї.

2. Підвищувався інтерес до значення метастазів у регіонарних лімфовузлах [117, 210, 281, 305, 447]. Прихильники широкої лімфодисекції вважають найбільш оптимальною операцією езофагектомію з 3 доступів: торакального, абдомінального і цервікального [90, 138, 179, 279, 423]. На їхню думку, це дозволяє найбільш повно видалити весь регіонарний лімфатичний апарат, що потенційно містить пухлинні клітини.

3. Твердження про значно вищу безпеку анастомозу, розташованого на шиї, а не внутрішньоплеврально, через неспроможність втрачають свій фатальний характер [48].

1.1.3. Рідкісні доступи в хірургії раку стравоходу. Лівобічна торакотомія була першим трансплевральним доступом, через який вдалося виконати радикальну екстирпацію внутрішньогрудного стравоходу з пухлиною (Торек, 1913). Перевага доступу полягає в можливості додатково виконувати за необхідності діафрагмотомію (без лапаротомії) для маніпуляції на органах верхнього поверху черевної порожнини, але серйозним недоліком є погіршення умов для мобілізації середньої і верхньої частини стравоходу через розташування дуги аорти спереду і зліва від стравоходу, а також для накладання високого стравохідно-шлункового анастомозу [10].

Найбільш складною локалізацією з хірургічної точки зору є пухлини стравоходу на межі шийного і внутрішньогрудного відділу органа. Операції з приводу раку цього відділу вкрай рідкісні, а для підходу до нього запропоновано кілька нестандартних доступів:

1) *hemi-clamshell* цервікотомія, доповнена розтином грудино-ключичного зчленування [268];

2) модифікація *hemi-clamshell* з резекцією першого реберного хряща і перетином реберно-ключичної зв'язки [391];

3) трансманубріальна стернотомія [118];

4) U-подібний розріз, що включає двобічну цервікотомію і поздовжню стернотомію [457].

Раніше запропоновані доступи (при РВВС) – передній клаптевий Лур'є, Н-подібний по Ратнеру, а також лівобічна медіастинотомія і правобічна торакотомія по Гавриліу – були відкинуті через високу травматичність [10].

При розташуванні пухлини в стравохідно-глотковому відділі застосовували доступ по типу двостулкових дверей по Гавриліу: верхній розріз починається на відстані 3–4 см від кута нижньої щелепи і, проходячи по передній поверхні шиї на рівні під'язикової кістки, переходить на інший бік, не досягаючи іншого кута нижньої щелепи також на 3–4 см. Нижній розріз починається від середини верхнього краю ключиці, переходячи по передній поверхні до середини верхнього краю іншої ключиці.

При розташуванні пухлини в шийному відділі стравоходу також розроблений Н-подібний доступ по Ратнеру по передній поверхні шиї. Поздовжні розрізи починаються від кутів нижньої щелепи і спускаються вниз до проекції середини кожної ключиці. Поперечний розріз проводять на рівні щитоподібного хряща. Відразу розсікають шкіру, підшкірну клітковину і платизму. Розсікають перешийок щитоподібної залози, поперечно перетинають трахею, у яку вводять трахеостомічну трубку, трахею відкидають вгору. При цьому широко відкриваються поверхня глотки і вся шийна частина стравоходу [15].

*Трансхіатальний доступ.* Доступ до стравоходу без торакотомії завжди привертав хірургів своєю меншою травматичністю.

Операція трансхіатальним доступом поєднує лапаротомію і сагітальну діафрагмотомію (запропоновано А.Г. Савіних). Це дозволяє провести мобілізацію кардіального відділу шлунка, нижньої частини стравоходу (і навіть середньої), потім виконати резекцію органа і сформувати стравохідний анастомоз [32].

Трансхіатальна езофагектомія включає не тільки лапаротомію з діафрагмотомією, але і цервікотомію. Мобілізацію стравоходу виконують як знизу, через розітнуту діафрагму, так і зверху, через розріз на шиї. Стравохід тупо виділяють пальцем або з використанням спеціального інструментарію. Стравохід після мобілізації, як правило, витягають на шию разом з органом-трансплантатом (найчастіше – шлунок), після чого видаляють стравохід і формують стравохідний анастомоз.

Необхідно зазначити, що даний доступ і сьогодні широко використовують в різних клініках через меншу травматичність (через відсутність торакотомії), скорочення часу операції. При езофагектомії запропонована одномоментна участь двох бригад хірургів, які працюють на черевній порожнині і шиї одночасно [215]. Істотними недоліками доступу є велика кількість можливих ускладнень (кровотеча, розтин плевральних порожнин при виділенні), вкрай високий ризик тупого виділення при місцево-поширеному процесі з можливим проростанням і травмуванням прилеглих структур.

*Білатеральний трансторакальний доступ.* Розроблений в клініці Національного інституту раку білатеральний трансторакальний доступ є комбінацією описаних вище правобічної торакотомії і лівобічної тораколапаротомії. Безумовно, доступ відрізняється підвищеною травматичністю. Він призначений для мобілізації особливо великих, мало рухомих пухлин грудного відділу стравоходу, коли при використанні

однобічної торакотомії неможливий візуальний контроль мобілізації і правої, і лівої напівсфер пухлини.

Білатеральний трансторакальний доступ дозволяє не тільки уникнути інтраопераційних ускладнень, що можуть виникнути при «сліпому» відділенні пухлини від органів, недосяжних для візуального контролю (елементи кореня протилежної легені та ін.), але і в принципі виконати видалення пухлин, які при використанні односторонніх доступів зазвичай розцінюють як нерезектабельні [10].

1.1.4. Реконструкція стравоходу. Вибір органа і варіантів формування штучного стравоходу – одна з найактуальніших проблем хірургії пухлин даної локалізації.

*Шкірна пластика.* Е. Bircher формував шкірну трубку від лівої підщелепної зони до лівої реберної дуги і прагнув з'єднати її з шлунком і шийним відділом стравоходу [106]. У 1922 р. Т. Rovsing запропонував спочатку накладати фістули на шлунок і стравохід з подальшим включенням їх у шкірну трубку [390]. В.Р. Брайтцев поверхню рани над зшитою шкірною трубкою в ділянці стоми закривав не за рахунок натягу шкіри, а використовував переміщені шкірні клапті на ніжці, взяті на шиї і грудях [5]. Шкірну пластику застосовували також для з'єднання фістул стравоходу і кишки при кишковій пластиці [65]. Через високу летальність (до 20 %) і тривале багатоетапне лікування (до 6 міс.) шкірна пластика стравоходу з 60-х років ХХ ст. була практично повністю забута і наразі становить історичний інтерес.

*Пластика стравоходу тонкою кишкою.* У 1906 р. С. Roux вперше в клініці справив субтотальну тонкокишкову підшкірну пластику стравоходу з приводу його опікової стриктури, а П.А. Герцен виконав тотальну пластику стравоходу тонкою кишкою [12, 389].

Вперше позитивний результат при виконанні шунтуючої внутрішньоплевральної тонкокишкової пластики при опіковій стриктурі отримав С.С. Юдін у 1948 р. [65, 66].

Для вирішення проблеми недостатньої довжини тонкокишкового трансплантата і адекватного кровопостачання його орального кінця запропоновані численні оригінальні методики, проте уніфікованого варіанта не знайдено [1, 3, 58].

У 1926 р. В.Н. Шамов запропонував принципово новий підхід до тонкокишкової пластики – вільну пересадку сегмента тонкої кишки з використанням мікросудинних анастомозів, однак мікрохірургічні втручання при пластиці стравоходу мають перспективи впровадження у високоспеціалізованих стаціонарах [60].

*Пластика стравоходу товстою кишкою.* Розвиток товстокишкової пластики стравоходу відбувався паралельно з іншими. У 1911 р. Н. Vulliet і незалежно від нього G.E. Kelling запропонували для заміщення стравоходу трансплантат з поперекової ободової кишки з шкірною вставкою [262, 458]. Роботи Н. Vulliet [458] і G. Kelling [262] заклали основу для подальшої розробки товстокишкової езофагопластики як ізоперистальтично (по Келлінгу), так і антиперистальтично (по Вюйе). У 1913 р О. Roith вперше здійснив тотальну езофагопластику правою половиною товстої кишки з ділянкою клубової [386]. Кровопостачання мобілізованої кишки здійснювалося за рахунок середньої ободової артерії. Вперше тотальну езофагопластику за рахунок лівої половини ободової кишки у антиперистальтичному напрямку, провівши кишку передгрудинно, виконали в 1950 р. Р. Orsoni і А. Toupet [443]. Кровопостачання трансплантата відбувалося за рахунок середньої ободової артерії. Вперше ізоперистальтичну пластику лівою половиною товстої кишки виконав L. Cristophe в 1951 р. [128]. У сучасній хірургії товстокишкову езофагопластику застосовують у випадках неможливості використання шлунка.

*Пластика стравоходу шлунком.* Усі способи формування шлункового трансплантата діляться на три групи:

– пластика стравоходу цілим шлунком. Ідея замістити видалену частину стравоходу шлунком належить М. Biondie (1895). У 1920 р. М. Kirschner розробив оригінальну методику пластики стравоходу, яка полягала

у мобілізації всього шлунка із збереженням обох правих шлункових артерій. Після перетину стравоходу в абдомінальному його відділі останній з'єднували з порожньою кишкою У-подібним анастомозом для відведення стравохідного секрету. Отвір у шлунку зашивали і проводили антиторакально з формуванням езофагогастроанастомозу на шиї [265]. У 1946 р. J. Lewis запропонував спосіб двоетапної резекції грудного відділу стравоходу: на першому етапі після лапаротомії мобілізували шлунок зі збереженням судинних аркад вздовж малої і великої кривизни, потім за цим формували гастростому [276]. Через 1–2 тижні проводили другий етап (правобічна торакотомія), під час якого після перев'язки непарної вени разом з клітковиною і лімфатичними вузлами заднього середостіння виділяли стравохід, розширювали стравохідний отвір діафрагми і через нього в плевральну порожнину виводили раніше мобілізований шлунок. Стравохід з пухлиною видаляли і формували езофагогастроанастомоз за принципом «кінець в бік». Була обґрунтована можливість і доцільність одномоментного виконання операції, що додало даному втручанню широкого розповсюдження з 50-х рр. ХХ ст.;

– пластика стравоходу антиперистальтичним шлунковим трансплантатом. Вперше трансплантат, сформований з великої кривизни шлунка в антиперистальтичному напрямку, запропонували W. Beck і A. Carrel (1904). Надалі проблему розробляли Z. Hirsch, J. Jianu, Я.О. Гальперн [9]. Основний недолік методики – недостатня довжина трансплантата, що обмежує його використання при субтотальній резекції стравоходу. Невеликий діаметр трансплантата (2–2,5 см) значною мірою зменшував рефлюкс вмісту шлунка і полегшував безперешкодне проведення його у загрудинному тунелі;

– пластика стравоходу ізоперистальтичним шлунковим трансплантатом. Спосіб пластики стравоходу у вигляді шлункової трубки, сформованої з великої кривизни шлунка в ізоперистальтичному напрямку, розробив у 1923 р. G. Rutkowski. Викроювання трубчатого стебла починали з боку кардіального відділу шлунка з підставою в ділянці воротаря. При цьому мала кривизна і дно шлунка зберігалися.

Методики зі збереженням проксимального відділу правої шлункової артерії пропонують Н. Akiyama et al. та Т. Matsubara et al. [293, 370].

Менш радикальними в онкологічному відношенні, але надійними в плані кровопостачання трансплантата, є методики зі збереженням малої кривизни шлунка. Зокрема, Б.И. Мирошников и соавт. пропонували варіант формування трансплантата із збереженням поперечної гілки лівої шлункової артерії і внутрішньоорганних судинних гілок дна шлунка [28].

Цікавою з точки зору максимального використання дна шлунка є методика формування трансплантата, запропонована М. Schilling et al. у 1997 р. [208]. При цьому зберігається внутрішньорганна судинна магістраль, і харчування трансплантата має бути цілком достатнім.

Для узагальнення необхідно відзначити наступні основні сучасні принципи реконструкції стравоходу:

- оптимальним органом для реконструкції є шлунок. Він легко витягується в трубку, легко переміщується в грудну порожнину, достатньо кровопостачається навіть при збереженні лише однієї магістральної артерії, автономна нервова система шлунка забезпечує задовільну моторику трансплантата. Кровопостачання шлункового трансплантата має здійснюватися за рахунок збережених правих шлункових судин (досить навіть правої шлунково-сальникової артерії) і аркад сальників;

- на сьогодні найбільш визнана пластика стравоходу шлунком з внутрішньоплевральним розташуванням анастомозу;

- основні проблеми переміщеного кишківника – порушення кровопостачання через сегментарне (без поздовжніх внутрішньостінкових колатералей) кровопостачання і його індивідуальні варіабельності, денервація кишківника, що призводить до розширення трансплантата, порушення моторики;

- пластика кишківником доцільна при неможливості використання шлунка в якості трансплантата (раніше оперований шлунок, виразково-рубцеве або пухлинне ураження, виявлена недостатність кровопостачання шлункового трансплантата).

1.1.5. Методики формування стравохідних анастомозів при оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу. Однією з важливих проблем хірургії стравоходу є спосіб формування стравохідного анастомозу.

За способом накладання стравохідні анастомози поділяються на ручні та механічні, за місцем розташування – на екстраплевральні (цервікальні накладають на шиї між куксою шийного стравоходу і шлунковим або кишковим трансплантатом при субтотальній езофагектомії по Мак-Кеону) і більш широко поширені – внутрішньоплевральні (застосовують при всіх видах резекцій стравоходу, у тому числі при операції Льюїса).

*Ручні анастомози.* Цервікальні анастомози в основному накладають вручну однорядним вузлуватим швом за схемою «кінець в кінець» зі шлунком або товстокишковим трансплантатом. Головні недоліки шийних анастомозів – висока частота їх недостатності (в межах 5–23 %) і підвищена здатність до рубцювання (до 44 %) [100, 226, 320]. Для подолання зазначених недоліків деякі хірурги намагалися вдосконалити методики формування шийного анастомозу. Замість однорядного вузлуватого шва застосовували однорядний безперервний шов з використанням монофіламентних ниток що розсмоктуються, розробили методику дворядного ручного шва, також застосовували схему «кінець в бік» [182, 402, 442, 466]. Багато авторів вдаються до одномоментного накладання ентеростоми з метою розвантаження та уникнення ішемії трансплантата в ранній післяопераційний період.

Внутрішньоплевральні анастомози найчастіше накладають з використанням дворядного шва «кінець в бік» з різними авторськими модифікаціями для підвищення надійності. Одні хірурги практикують укривання анастомозу навколишніми тканинами, інші – дном шлунка [127, 288]. Широко поширені муфтоподібні стравохідно-кишкові анастомози (найбільш популярний муфтоподібний анастомоз Г.В. Бондаря). Для запобігання стравохідного рефлюксу використовують інвагінаційні клапанні анастомози за типом чорнильниці-непроливайки [25, 26, 151, 462].

Внутрішньоплеврально накладають також і однорядний шов з використанням негігроскопічних шовних матеріалів (монофіламентна нитка, хірургічний дріт) [151].

*Механічні методики формування анастомозів.* Використання циркулярних зшивальних апаратів дуже популярне в хірургії стравоходу. Перевагами є і скорочення тривалості втручання, зниження ймовірності інфікування операційного поля, більша зручність в маніпуляціях в ділянці доступу. Б.Є. Петерсон чи не першим найбільш фундаментально висвітлив особливості і переваги застосування механічних стравохідних анастомозів. Він використовував апарат ПКС-25 і високо оцінив новий метод анастомозування. Відсоток недостатності був досить високий (9,6 %), а після резекції кардії – ще вищий (18,9 %). Функціональні результати операцій були теж не дуже гарні [40]. Частина суто технічних проблем в подальшому усунена розробкою більш досконалого апарату СПТУ. Інший пласт проблем значною мірою вирішений за допомогою розробки в кінці 70-х рр. В.Л. Ганулом методики накладання анастомозу, принцип якої полягав у накладенні механічного шва не через всі шари органів, а тільки на їх слизові оболонки, із застосуванням ручних серозно-м'язових швів на іншому рівні (на 8–10 мм нижче), що дозволило у багато разів знизити частоту неспроможності і рівень розвитку стриктур [11]. Інші автори, використовуючи дану методику, не спостерігали не тільки недостатності анастомозу, але навіть його стенозу [465].

Нову епоху у використанні механічного шва в хірургії стравоходу відкрив тип апаратів з формуванням дворядного шва, до яких відносяться ЕЕА, ДЕЕА і СЕЕА та ін. Замість багаторазових головок впроваджені одноразові касети зі скобами з титану, які заряджаються автоматизовано в заводських умовах, що усунуло ймовірність перекосу або деформації дужок. Ці головні, а також безліч дрібних удосконалень, набагато підвищили надійність апаратів і якість зшивання [14].

Інтерес до апаратів для зшивання особливо зріс в останні роки, коли в багатьох клініках вводяться методи відеоендоскопічної хірургії. У 1994 р. D.V. Lloyd et al. повідомили про 5 операцій Льюїса, які вдалося здійснити торакоскопичним доступом [436].

При зіставленні ефективності ручного і механічного способів формування анастомозів: одні виконавці кращих результатів досягли при використанні ручних методик, а інші – механічних [78, 143, 291].

Треба відзначити, що проблема формування стравохідних анастомозів на сьогодні не стоїть так гостро, оскільки частота ускладнень незрівнянно нижче ніж раніше, функціональні результати значно кращі. Це пов'язане із удосконаленням зшивальних апаратів, шовного матеріалу, анестезіологічного та антисептичного забезпечення, застосуванням двопросвітних розвантажувально-нутриєвних зондів, а також розвитком техніки і підвищенням кваліфікації самих хірургів у високоспеціалізованих закладах.

1.1.6. Підходи до лімфодисекції при оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу. РС характеризується високим потенціалом раннього лімфогенного метастазування. За даними літератури, вже при проростанні підслизового шару (T1) частота метастатичного ураження лімфатичних вузлів складає 40 %, при ураженні пухлиною адвентиції – до 90 % [286, 330, 434]. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів з різною частотою можливе в 3 анатомічних зонах (живіт, грудна порожнина і шия), незалежно від рівня локалізації пухлини в грудному відділі стравоходу.

За даними досліджень И.С. Стилиди и соавт., у 83 % хворих після розширених радикальних операцій виявлені метастази в лімфатичних вузлах. Навіть при проростанні підслизового шару (pT1) N1 склала 81,3 %, а при pT4 – 88,9 % [55]. Проте частота лімфогенного метастазування при проростанні пухлиною шарів, більш віддалених від слизової оболонки, достовірно вища [407].

Переважання в лімфатичній системі стравоходу поздовжнього вектора лімфовідтоку над поперечним, а також значний розвиток його інтраорганної і екстраорганної лімфатичної системи, зумовлюють відсутність сегментарного лімфогенного метастазування і вказують на можливість ураження будь-якої групи лімфатичних вузлів при локалізації пухлини в різних відділах стравоходу. У 20 % випадків при ураженні будь-якого з трьох відділів стравоходу виявляють «стрибаючі метастази» в регіонарних і віддалених лімфатичних вузлах, тобто, не зважаючи на краніальний напрямок вектора лімфовідтоку, неможливо чітко спрогнозувати етапи і напрямок метастазування.

Велике прогностичне значення має кількість уражених лімфатичних вузлів. Багато авторів критичним числом уражених лімфатичних вузлів вважають 7. За спостереженнями И.С. Стилиди и соавт., жоден хворий з 7 і більше метастатично зміненими лімфатичними вузлами не прожив більше 3 років.

Ідеологія хірургії РС на сучасному етапі – моноблочна розширена лімфодисекція з принципових міркувань, з урахуванням шляхів регіонарного лімфогенного метастазування.

Тризональну лімфодисекцію застосовують японські хірурги з початку 80-х років. Обґрунтуванням впровадження в клінічну практику подібних операцій є той факт, що майже у 40 % хворих плоскоклітинним РС після радикальних операцій в подальшому виявляють метастази в шийних лімфатичних вузлах [377]. Після широкого впровадження в клініку тризональних операцій практично у третини пацієнтів діагностують невиявлені до операції метастази в шийних лімфатичних вузлах. Проте багато авторів повідомили про поліпшення 5-річної виживаності при порівнянні з результатами після двозональних операцій [379].

Тризональна лімфодисекція пов'язана з підвищенням частоти післяопераційних ускладнень, F. Jakab et al. вказують, що ризик гнійних ускладнень за рахунок підвищеної крововтрати, тривалої

внутрішньоплевральної лімфореї і ексудації підвищується більш ніж у 2 рази [287]. Одним з найбільш частих несприятливих наслідків шийної лімфодисекції є порушення функцій гортані і глотки через пошкодження поворотних нервів – до 45,3 % [321]. Виходячи з цього, автори часто не рекомендують подібні операції і наполягають на пошуках ефективної ад'ювантної або неоад'ювантної терапії [274].

В даний час стандартом у хірургічному лікуванні раку стравоходу вважають розширені двозональні (2F) операції (відповідно до класифікації Н. Ide і співавторів, 1998), коли в середостінні виконують лімфодисекцію до верхньої апертури, а в черевній порожнині – дисекцію D2, як при раку проксимального відділу шлунка.

1.1.7. Основні операції, що виконуються з приводу злоякісних новоутворень стравоходу. *Резекція стравоходу за І. Льюїсом* (лапаротомія + правобічна торакотомія) – найбільш популярне оперативне втручання при ураженні практично всіх частин грудного стравоходу. Його основні положення – правобічна торакотомія по п'ятому (четвертому) міжребер'ю з одномоментною лапаротомією (зазвичай верхньосерединною) для мобілізації шлунка в якості трансплантата. Стравохідний анастомоз накладають внутрішньоплеврально.

*Резекція стравоходу за Мак-Кеоном* (правобічна торакотомія + лапаротомія + цервікальний анастомоз) відрізняється від операції Льюїса накладанням стравохідного анастомозу на шиї. При виділенні шлунка в якості трансплантата часто використовують прийом виділення дванадцятипалої кишки за Кохером, а з самого шлункового трансплантата часто викроюють ізоперистальтичну трубку. Багато авторів вдаються до одномоментної ентеростомії. Нерідко стравохідний анастомоз накладають відстрочено.

*Трансочеревинна резекція стравоходу* (лапаротомія + цервікальний анастомоз) у високоспеціалізованих центрах малопопулярна, її зазвичай виконують в клініках, де досвід хірургії стравоходу носить характер

поодиноких втручань. Необхідно відзначити, що проведення даного втручання при РС через вказані особливості перебігу захворювання є вкрай небажаним.

*Операції через лівобічний доступ* (торакотомія або тораколапаротомія). Класичним видом лівобічної торакотомії є операція Добромислова–Торека, суть якої полягає в екстирпації стравоходу з накладанням езофагостоми на шиї та гастро/ентеростоми при неможливості виконання одномоментної пластики шлунком. З тораколапаротомного доступу (по Осава–Гарлок) зазвичай оперують пухлини стравоходу, розташовані значно нижче від дуги аорти (нижня частина внутрішньогрудного відділу стравоходу) з накладанням внутрішньоплеврального анастомозу в лівій плевральній порожнині. При цьому виконують часткову, а при необхідності – і повну діафрагмотомію. Слід повторити, що деякі автори при використанні цього доступу накладають стравохідно-шлунковий анастомоз на шиї.

*Мінімально інвазивні резекції стравоходу.* Суть операцій полягає в заміні лапаротомії лапароскопією при мобілізації шлункового трансплантата і виконанні торакоскопії замість торакотомії. Основний аргумент на користь подібних втручань – зниження травматичності. Метод на даному етапі розвитку хірургії стравоходу має багато недоліків: подовження тривалості операції, протипоказання (злуковий процес у грудній або черевній порожнині), обмежені можливості при мобілізації місцево-поширеного процесу, велика кількість ускладнень.

Не можна не згадати про ендоскопічну резекцію слизової оболонки стравоходу, яку вважають теж мінімально інвазійною операцією – поширений тип хірургічного втручання, коли ранні екзофітні утворення видаляють ендоскопічно.

Підсумовуючи вищевикладене можна визначити наступні положення сучасного хірургічного лікування при злоякісних новоутвореннях стравоходу:

– хірургічне лікування при злоякісних новоутвореннях стравоходу є складним і травматичним. Його необхідно проводити після ретельного і всебічного обстеження хворого, його адекватної підготовки,

у високоспеціалізованих центрах з наявністю необхідної матеріально-технічної бази і кваліфікованого персоналу;

- на сучасному етапі хірургічне лікування повинно бути одним з методів комбінованого та комплексного лікування і плануватися відповідно до принципів мультидисциплінарного підходу;

- тип оперативного втручання, доступ, спосіб і місце формування стравохідного анастомозу залежать від локалізації та поширеності пухлинного процесу і досвіду хірурга. Найкращий для реконструкції стравоходу – шлунок, а при неможливості – товста або тонка кишка. Найбільш поширеною є операція Льюїса, проте багато рекомендують її тільки при розташуванні пухлини в нижній частині стравоходу через мультицентричний ріст пухлини і широке метастазування, наполягаючи при цьому на виконанні езофагектомії. Є актуальним лівобічний торакоабдомінальний доступ за Осава–Гарлок.

- розширені двозональні (2F) лімфодисекції є стандартом, коли в середостінні виконують лімфодисекцію до верхньої апертури, а в черевній порожнині – дисекцію D2, як при раку проксимального відділу шлунка. 3F-дисекції на сьогодні не є виправданими з огляду на значну кількість ускладнень, суперечливі віддалені результати і підвищення ефективності радіохіміотерапії.

1.1.8. Сучасні принципи та напрями хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу. Як вже було зазначено, РВВС складає 10–15 % від всіх випадків РС, має поганий прогноз (5-річна виживаність складає 30 %). Хірургічні втручання, як правило, найчастіше неможливе через інвазію в суміжні органи – гортань, трахею та щитоподібну залозу. Тому стандартом лікування РВВС на сьогодні залишається самостійна хіміопроменева терапія.

В історичній ретроспективі, хірургічне лікування було стандартом лікування РВВС. Переважно виконували субтотальну або тотальну езофагектомію, а за неможливості їх виконання, внаслідок ураження шийного

відділу стравоходу, – фаринголарингоезофагектомію, – що включає резекцію гортані і має величезний вплив на якість життя [97]. Втім, протягом останніх десятиліть результати оперативного лікування пацієнтів з РВВС, яким раніше виконували фаринголарингоезофагектомію, покращилися через нещодавно розроблені й впроваджені хірургічні стратегії, такі як мінімально-інвазійна хірургія з неoad'ювантною ПТ/РХТ [343]. Крім того, ширше використовуються реконструктивні методики – пластика вільним тонкокишковим трансплантатом, транспозиція мобілізованого шлунка та реконструкція великими шкірно-м'язовими клаптями, зокрема великим грудним, або дельтапекторальним [107, 111, 145, 153, 181, 212, 217, 272, 273, 380, 414]. Незважаючи на ці зусилля, хірургічне лікування РВВС все ще має великий ризик серйозних ускладнень і високої летальності [87, 142, 241, 278, 371, 412].

Отже, єдиного алгоритму щодо вибору методу хірургічного лікування РВВС на сьогодні немає.

При можливості збереження гортаноглотки операцією вибору є виконання субтотальної езофагектомії, коли стравохідний анастомоз накладають трансплеврально (по типу операції Льюїса) або з цервікального доступу (операція Мак-Кеона). Найбільш доцільною є реконструкція видаленої частини стравоходу шлунком, що переміщується у середостіння. Перевагою методики є найбільш безпечне заміщення великого сегмента стравоходу внаслідок гарного кровопостачання шлунка, накладання тільки одного (стравохідно-шлункового) анастомозу, можливість одномоментної роботи двох оперативних бригад, що скорочує тривалість операції.

Товсту кишку також використовують для реконструкції стравоходу після видалення [289, 413]. Головною умовою успіху цієї методики є адекватне кровопостачання товстокишкового трансплантата. Перевагами використання товстокишкової пластики є можливість використання довгих сегментів кишки, легкість мобілізації, відсутність кислотного ерозивного анастомозиту. Використання ізоперистальтичного сегмента кишки є фізіологічним, а ретростернальне положення у більшості випадків дає кращий функціональний

результат, ніж переднє підшкірне. Хоча інтерполяція товстої кишки має перевагу в можливості використання довгих сегментів кишки, її недоліки включають потребу в 3-х кишкових анастомозах, високу частоту недостатності шийного анастомозу та незадовільне кровопостачання трансплантата.

Багато хірургічних прийомів розроблено для реконструкції дефекту після повної фаринголарингоезофагектомії [142, 278, 413]. Ці методики включають протези, різноманітні шкірні та шкірно-м'язові трансплантатні клапті, вісцеральну реконструкцію вільним тонкокишковим трансплантатом, шлунком, сегментами товстої кишки. Протягом останніх декількох десятиліть, широко використовують пластику великим грудним шкірно-м'язовим клапотом з мікросудинною пластикою, що дозволяє адекватно реконструювати часткові та периферичні глоткові дефекти, утворені після адекватної пухлинної абляції. Проте, коли резекція простягається нижче грудного входу, пластика шлунком або кишківником – найкращий вибір для реконструкції шийного відділу стравоходу.

Завдяки удосконаленню мікрохірургічних методик, нового значення набула пластика вільним тонкокишковим кишковим трансплантатом (*free jejunal graft*) при резекціях, що включають глотку, гортань та цервікальний відділ стравоходу над входом у грудну порожнину [212, 273, 278]. Методика дозволяє уникнути хірургічної травматизації середостіння, її можна використовувати в опроміненому полі або за недоступності шлунка для реконструкції, реконструювати найбільш високо розташовані дефекти. Проте, при великих дефектах, що простягаються нижче верхньої грудної апертури або при необхідності виконання тотальної езофагектомії, пластика вільним тонкокишковим трансплантатом не є доцільною, оскільки використання великих довжин кишки іноді призводить до порушень травлення. Крім того, ця методика обмежена необхідністю накладання мікросудинного анастомозу, що безумовно впливає на частоту некрозу трансплантата із подальшим розвитком недостатності анастомозу, виникненням норичь та стриктур [376, 412].

S. Ariyan повідомив про обнадійливі результати використання великого грудного шкірно-м'язового клаптя для пластики дефектів глотки та стравоходу [98]. Грудний шкірно-м'язовий клапоть має наступні переваги: це великий клапоть із гарним кровопостачанням; він може забезпечити велику площу шкіри та м'язової тканини для закриття великої рани; він може мати достатньо довгу ніжку, що є важливим для закриття дефектів, які знаходяться на відстані; донорська площа клаптя може бути безпосередньо закрита без пересадки шкіри; переміщення нервів запобігає атрофії та контрактурі клаптя після операції. Використання клаптя доцільне для пластики дефекту, що розташований не нижче верхньої грудної клітки.

Частота збереження гортані у пацієнтів, яких оперують з приводу РВВС, широко варіює [211, 273, 278, 412]. Найважливішою проблемою для збереження гортані є онкологічна чистота резекції в проксимальних і дистальних краях. Деякі дослідники повідомляють, що тотальна езофагектомія із збереженням гортані може бути запропонована для ретельно відібраних пацієнтів з РС, з хірургічним запасом стравоходу у проксимальному напрямку не менше 2–3 см [271]. Хоча доцільність видалення гортані залежить від стадії, K.Ott et al. зберігали гортань у 89 (81,7 %) із 109 пацієнтів, у яких виконували обмежену резекцію ураженого пухлиною відділу стравоходу з пластикою вільним тонкокишковим трансплантатом [278]. Інші дослідники (H. Miyata et al.) повідомляють, що збереження гортані було можливим у 33 (56,9 %) з 58 пацієнтів [273].

При зберіганні гортані при операціях з приводу РВВС, найбільш серйозними проблемами є порушення ковтання та аспірація. Підтягування гортані зменшує ризик аспірації, а крікофарінгеальна міотомія покращує ковтання [271]. У дослідженні M. Friedman вдалося зберегти функції гортані у 8 пацієнтів (10,1 %) – виконувалось запобігання аспірації та збереження голосової функції. У чотирьох пацієнтів при видаленні пухлини із задньою стінкою трахеї, остання була успішно реконструйована м'язовоперіостальним клаптем, що складався з кивального м'яза та періосту ключиці.

Кивальний м'язовоперіостальний клапоть має періост ключиці на м'язовій ніжці, щоб забезпечити васкуляризацію. Періост ключиці є волокнистим і міцним та відповідає формі трахеї, утворюючи кістку для забезпечення стабільності дихальних шляхів. Процедура відносно проста і передбачає одномоментну реконструкцію [213]. У пацієнтів відбувалась повна епітелізація без утворення гранульоми. Описаний метод складається з одноетапної процедури, де сайт донорської тканини знаходиться в тому самому хірургічному полі, що і дефект. Немає втручання в будь-яку життєву функцію та відсутність косметичного дефекту [375].

*Порівняння внутрішньогрудного та шийного стравохідного анастомозу.*

В даний час як внутрішньогрудний, так і шийний анастомоз широко використовуються у світі для реконструкції травного каналу після езофагектомії. Адепти шийних анастомозів віддають їм перевагу, незважаючи на можливу високу частоту неспроможності, формування доброякісних стриктур і пошкодження поворотного гортанного нерва унаслідок більш інтенсивної ерадикації пухлини, при цьому взявши до уваги зниження показника смертності та частоти ускладнень, пов'язаних з порушенням функцій анастомозу. Були опубліковані кілька рандомізованих контрольованих досліджень, у яких шийний анастомоз порівнюють з внутрішньогрудним анастомозом, але на сьогодні немає систематизованих оглядів або метааналізу, метою яких є визначення відповідних анастомозів при езофагектоміях [115].

Розташування анастомозу не впливало на частоту легеневих ускладнень.

V. Chasserau et al. повідомили про 16 % (n = 7) легеневих ускладнень у групі пацієнтів з шийними анастомозами проти 29 % (n = 15) з внутрішньогрудними, різниця статистично недостовірна. Ці свмі автори повідомили про значно вищу частоту неспроможності в групі шийних анастомозів (26 проти 4 %; p = 0,02) [116].

Шийний анастомоз не пов'язаний з більш низькою смертністю. M. Okuyama et al. взагалі не спостерігали періопераційної смертності [228].

V. Chasseray et al. не виявили значних відмінностей у смертності між групами шийних і грудних анастомозів (9 % (n = 4) проти 14 % (n = 7)).

M. Ribet et al. розрахували середнє перебування в лікарні 24,2 дня для шийного анастомозу і 16,6 днів для торакального анастомозу [381]. В. Walther et al. розрахували середнє перебування в лікарні, яке значуще не відрізнялося між двома групами (14 проти 14 днів) [114]. Цервікальний анастомоз не пов'язаний зі значним підвищенням частоти стриктур анастомозу, що вимагають дилатації. При порівнянні якості життя істотної різниці між групами з шийними і грудними анастомозами не було виявлено.

1.1.9. Роль мініінвазивних хірургічних втручань в оперативному лікуванні хворих на рак стравоходу. Останнім часом стрімко розвивається мініінвазивна хірургія. З часу проведення першої мінімально інвазивної езофагектомії вже минуло 25 років. При наявності лише одного опублікованого рандомізованого дослідження та п'яти метааналізів, що порівнюють її результати з відкритою езофагектомією, існуючі доказові дані I рівня є дуже обмеженими. Виконують мінімально інвазивні операції Льюїса та Мак-Кеона або трансхіатальну езофагектомію; також гібридні варіанти, коли один з доступів роблять відкрито. Дослідження з найвищим рівнем доказовості, оприлюднені наразі доводять, що мінімально інвазійні методи зменшують кількість легеневих ускладнень та ліжко-день. Але на сьогодні немає переконливих доказів, що мініінвазивна хірургія покращує віддалені результати лікування [441]. Безумовно, логічним є все ширше використання технік мініінвазивної хірургії при ахалазії, дивертикульозі, килі стравохідного отвору, доброякісних пухлинах (лейоміоми і т.ін.) та при ранніх стадіях раку стравоходу.

*Роботизована хірургія стравоходу.* З впровадженням роботизованих систем в хірургію стравоходу у 2000 р., кількість роботизованих езофагектомій поступово зростає в світі, хоча ця операція ще не розглядається як стандарт лікування при РС, через високу вартість і брак доказів високого рівня.

S. Horgan et al. вперше повідомили про роботизовану трансхіатальну езофагектомію, яка була виконана 4 вересня 2001 р. [236], а в листопаді 2002 р. K. Kernstine et al. вперше виконали трансторакальну езофагектомію [433]. На 2016 р. у світі було виконано понад 1800 роботизованих езофагектомій. Попередні результати продемонстрували доцільність та безпечність як роботизованих трансхіатальних, так і трансторакальних езофагектомій. Деякі дослідники повідомляють, що крива навчання є приблизно 20 випадків. Кілька недавніх досліджень навіть продемонстрували перевагу роботизованої езофагектомії з лімфодисекцією порівняно з торакоскопічним підходом. При порівнянні роботизованого підходу та мінімально інвазивної езофагектомії виявлено зменшення частоти паралічу гортані при лімфодисекції [384], а S. Park et al. повідомили, що загальна кількість видалених лімфатичних вузлів була значно більша при роботизованих езофагектоміях, особливо у верхньому середостінні та черевній порожнині [144].

Такі технічні нововведення, як тривимірне зображення, зчленовані інструменти, що мають сім ступенів руху, тремор-фільтр і т.ін. мають потенціал, який спроможний перевершити будь-які традиційні процедури. Зі слів дослідників, радикальна трансхіатальна (трансмедіастинальна) езофагектомія, що поєднує в собі відеоасистований цервікальний доступ до верхнього середостіння і роботизовано-асистований трансхіатальний доступ до нижнього та середнього середостіння, значно запобігає післяопераційним легенеvim ускладненням без зменшення радикальності операції, включаючи лімфодисекцію.

Дослідники вказують, що стравохід є ідеальним органом для робототехнічного підходу – значно зменшується травматичність втручання, кількість ускладнень. Це набуває особливої актуальності через гіпертравматичність операцій при РВВС.

При вивченні попередніх результатів роботизованої трансхіатальної езофагектомії, таких як середня тривалість операції, крововтрата, перебування в лікарні та кількість видалених лімфатичних вузлів, складала 279 хв (231–311),

88 мл (54–100), 9,2 дня (9–10) і 17 (14–20), а при роботизованій трансторакальній езофагектомії 466 хв (210–666), 296 мл (80–950), 11,7 дня (8–21) та 21,4 (18–38) відповідно [385].

За 15 років роботизованої хірургії РС є декілька повідомлень про віддалені результати. Так, Утрехтська група (одні з піонерів у цій галузі), повідомили, спираючись на 108 випадків, що коефіцієнт радикальної резекції (R0) становив 95 %, 5-річна загальна виживаність – 42 %, а регіонарні рецидиви – лише 6 % [318]. Група Yonsei також повідомляє, що R0 і 3-річна загальна виживаність становлять 95,7 і 85 %, відповідно У їхній серії 3-річна виживаність становила 77,8 % навіть при стадії хвороби IIIA. Обидві групи дійшли висновку, що роботизована трансторакальна езофагектомія є онкологічно ефективною і доцільною [431].

Одне експериментальне дослідження показало кращі показники серцево-легеневої діяльності при роботизованій трансторакальній езофагектомії порівняно з відкритими оперативними втручаннями [199]. Також виявлене значне зниження частоти післяопераційного делірію після роботизованої трансторакальної езофагектомії порівняно з відкритою трансторакальною езофагектомією [156].

Багато хірургів не погоджуються з перевагами роботизованої транسخіатальної езофагектомії над трансторакальною (краща якість життя), вказуючи на більш високу радикальність останньої, особливо при місцево-поширених випадках [460].

1.1.10. Сучасний стан стентування хворих на рак стравоходу. За оцінками, у 2012 році в світі було діагностовано 456 тис. нових випадків РС [104], а у 2018 році – понад 500 тис. Понад 50 % випадків РС діагностуються у занедбаній стадії, коли просвіт стравоходу перекривається пухлиною [185, 347, 415].

Для відновлення можливості пити та їсти природним шляхом застосовують саморозширювані стравохідні стенти, які є сьогодні основною паліативною терапією дисфагії [234]. Крім паліативного усунення дисфагії, дослідники вивчають нові терапевтичні можливості використання стентування стравоходу, зокрема застосування полімерної плівки, що елює лікарський засіб [238, 427]. Плівка забезпечує вивільнення цитостатика. Наразі доведено, що подібні судинні стенти покращують лікування захворювань судин [180, 336] та доводять подібні можливості при стентуванні злоякісних обструктивних пухлин травного каналу [275].

*Саморозширювані стравохідні металеві стенти (пер. з англ. Self-Expanding Metallic Stents (SEMS)).* SEMS найбільш широко використовуються при РС. Наразі SEMS доступні у трьох основних типах: покриті, частково покриті та непокриті. Хоча ці типи SEMS широко застосовуються клінічно, вони спричиняють ускладнення по-різному. Дослідники повідомляють, що звичайні непокриті SEMS призводили до таких ускладнень: кровотеча, нориці, продовження зростання пухлинної тканини, вбудовування стента в пухлину [260]. Основним ускладненням є проростання пухлинної тканини у сітку стента, що призводить до нових стриктур або оклюзії. Це проростання визначається у 17–36 % після встановлення SEMS без покриття [392]. Для подолання цих ускладнень було розроблено різноманітні покривні полімерні матеріали для повного покриття стента. Однак, після встановлення SEMS з покриттям, почалися нові ускладнення. Покриті SEMS стають схильними до міграції [134], призводячи до необхідності хірургічного видалення стента зі шлунка. Окрім міграції SEMS з покриттям (36,3 %), реєструють біль та непрохідність [176]. Для запобігання міграції стента плівкою покривають тільки стовбурову частину SEMS, а непокриті проксимальний і дистальний кінці SEMS піддаються впливу, що дозволяє їм вбудовуватися в стінку стравоходу, запобігаючи міграції стента. Для фіксації стента був розроблений оригінальний метод – накладення кліпсових фіксаторів. Іншим оригінальним та

перспективним методом прикріплення стента до стінки стравоходу є ендоскопічне зшивання [192].

*Саморозширювані стравохідні пластикові стенти (пер. з англ. Self-Expanding Plastic Stents (SEPS)).* Незважаючи на те, що SEMS застосовуються більше двох десятиліть, жорсткі металеві та великі кінці періодично викликають біль у грудях пацієнтів, кровотечі, нориці, перфорації [159, 334] та навіть великі трахеально-бронхіальні свищі [270]. Застосування SEPS забезпечує зменшення кількості таких ускладнень [198]. Крім того, SEPS можна легше видалити. Вони також забезпечують значне поліпшення дисфагії та якості життя, а також зменшення кількості сеансів дилатації у пацієнтів з доброякісними стриктурами [292]. На даний момент SEPS-стент Polyflex (Boston Scientific, Natick, MA, США) складається з пластикового дроту і має повністю покриту конструкцію з силікону, що зменшує гіперплазію реактивної тканини [227]. Однак дослідження повідомляють, що SEPS мають значно більшу швидкість міграції, ніж SEMS. A. Holm et al. повідомляють, що міграція є частішою при встановленні стентів у проксимальних (30/44 стенти, 68,1 %) та дистальних (19/27 стентів, 70,4 %) відділах стравоходу порівняно із середніми відділами (3/10 стентів, 30 %). Також часто міграція спостерігається при стентуванні доброякісних стриктур (18/22 стенти, 81,8 %), анастомотичних стриктур (18/24 стенти, 75 %) та нориць (13/22 стенти, 59,1 %) порівняно з післяпроменевими стриктурами (4/14 стентів, 28,6 %) [396]. Незважаючи на більш високу частоту міграції, SEPS є безпечнішими, ніж SEMS, оскільки пластичний матеріал не може спричинити значної травми тканини [420]. Тому SEPS часто застосовуються при доброякісних стриктурах, а також у терапії нориць та перфорацій.

У лікуванні злоякісних новоутворень стравоходу SEPS стали альтернативою SEMS з 2000-х років. L. Szegedi et al. порівнювали ефективність SEPS та SEMS як паліативного лікування розповсюдженого РС [421]. Вони повідомили, що використання SEPS видається більш безпечним та ефективним, ніж SEMS, для покращення якості життя цих пацієнтів. Однак M. Conio et al.

виявили, що частіше спостерігаються ускладнення (крововилив, проростання пухлиною та міграція) SEPS порівняно з частково покритим SEMs. У 44 % пацієнтів із SEPS та у 33 % із SEMs спостерігалася рецидивуюча дисфагія через зростання пухлини, міграцію стента, гіперпластичну гранулематозну реакцію [81].

*Стенти, що біологічно розкладаються (пер. з англ. Biodegradable Stents (BD-S)).* Нещодавно були розроблені стенти, що біологічно розкладаються. В даний час доступні два типи полімерних BD-S. Один – стент ELLA-BD (ELLA-CS, Чеська Республіка), який складається з полідіоксанону, хірургічного шовного матеріалу [461], а другий з полі-L-молочної кислоти (PLLA) – (Marui Textile Machinery, Японія), що складається з трикотажних монофіламентів PLLA [314]. Перевага BD-S полягає в тому, що вони не імплантуються в пухлинну тканину після встановлення [426]. Y. Saito et al. встановили BD-S 13 пацієнтам з різними порушеннями прохідності стравоходу, включаючи РС. Вони не виявили симптомів рестенозу протягом спостереження від 7 міс. до 2 років. Не було потреби у подальшій балонній дилатації або рестентуванні [452]. Однак міграція стентів відбулася між 10 та 21 днем після розміщення у 10 з 13 випадків. BD-S надав нову можливість у лікуванні доброякісних стриктур стравоходу після ендоскопічної субмукозальної резекції [315]. P.G. van Woessel et al. довели вищу ефективність та безпеку BD-S порівняно з SEPS при лікуванні доброякісних стриктур стравоходу [453]. З цих досліджень видно, що деградаційні властивості BD-S визначають його механічну цілісність. Дослідження показали, що як стенти ELLA-BD, так і PLLA-BD можуть бути деградовані гідролізом, який прискорюється при низькому рН середовища. BD-S руйнуються через 4–5 тижнів і розчиняються протягом 2–3 міс. Швидкість деградації BD-S не залежить від властивостей полімеру, а також від розміру та структури стента, а на його руйнування впливає навколишнє середовище – температура, рН та тип тканини тіла/рідини [346]. Полімерний стент руйнується швидше при більш низькому рН.

Тому в майбутньому, при проектуванні BD-S, властивості полімерів необхідно оптимізувати для досягнення тривалої цілісності стента [105].

Таким чином, означені стравохідні стенти мають свої переваги та обмеження. Повністю покриті SEMS зменшують рецидив дисфагії, але вони мають більш високий рівень міграції, ніж SEMS без покриття. Частково покриті SEMS мають стійкіший ефект прикріплення. Аналогічно, SEPS зменшує реактивну гіперплазію, але висока швидкість міграції стентів обмежує їх застосування. BD-стент не потребує видалення, на відміну від SEMS та SEPS. Однак він має високу швидкість гіперпластичної реакції та ризик колапсу, що не задовольняє очікувань [227].

*3D-друковані стенти.* Віднедавна для виготовлення стентів використовували аддиційні технології виготовлення, наприклад, стенти для дихальних шляхів [435]. Існуючі стенти для дихальних шляхів мають багато недоліків, включаючи розвиток грануляційної тканини протягом тижнів і місяців після розміщення, накопичення слизової всередині стента та кашель. Крім того, стенти для дихальних шляхів є дорогими і часто не відповідають розміру конкретного дихального шляху. Технологія 3D-друку пропонує найкращі шанси персоналізувати стенти та вирішити багато існуючих обмежень у дизайні стентів. Аналогічно, 3D-друк надає новий потенціал для отримання стравохідних стентів. Технологія 3D-друку забезпечує перевагу перед сучасними традиційними технологіями виготовлення полімерних стентів, таких як плетені, в'язані, лазерний виріз [333] та сегментовані [173]. M. Lin et al. використовували технологію 3D-друку для виготовлення гнучких полімерних стравохідних стентів. Вони виявили, що техніка 3D-друку може друкувати стравохідні стенти різного розміру та форми. Це перше дослідження з використанням технології 3D-друку для отримання полімерного стравохідного стента. Незважаючи на те, що функція 3D-друкованого гнучкого полімеру не була доведена *in vivo*, дослідження *in vitro* показало, що 3D-друкований стравохідний стент має потенціал для лікування злоякісних захворювань стравоходу. Він може самостійно розширюватися, а техніка

3D-друку дозволяє легко створювати та друкувати різні розміри та форми стента. Необхідно провести подальші дослідження для визначення ефективності 3D-друкованого стравохідного стента [68].

*Стенти, що елюють ліки (пер. з англ. Drug-Eluting Stents (DES)).* Останнім часом, застосовують металеві стенти, що елюють лікарські засоби [238, 427]. DES, з нанесеними цитостатиками на полімерну мембрану стента, забезпечує як механічну підтримку для розширення блокованого стравоходу, так і присутність протипухлинного агента для пригнічення росту пухлини, що подовжує термін життя пацієнта [275].

Канюлярні стенти широко використовуються в різних судинних та несудинних органах для розблокування оклюзії у тілі хворого. Встановлення стентів, що елюють наркотичні засоби, має поширення при деяких судинних патологіях, стентуванні жовчних каналів [428], але розвиток DES для інших органів, наприклад, стравоходу, відбувається повільно, і жоден стент, що елює наркотики, на сьогодні клінічно не доступний для лікування РС [170]. S. Garg et al. розробили двошарову полімерну плівку з нанесеним доцетакселом, якою можна покрити SEMS [183]. Вони використовували біосумісний, біостабільний поліуретан PurSil AL 20 для приготування плівки, завантаженої доцетакселом, як матеріалу, що покриває SEMS, для локалізованої доставки доцетакселу в стравохід. Вони оцінили дію поведінки та проникнення через тканини стравоходу, таким чином встановлюючи критичні фактори, відповідальні за контроль над доставкою доцетакселу. Вони виявили, що структура двошарової плівки демонструє пролонговане вивільнення (> 30 днів) та мінімальне проникнення доцетакселу через тканини стравоходу *in vitro*. Ця локалізована система постійної доставки препарату чинить цитостатичний ефект на РС. Fan et al. використовували моделі РС кролика, щоб оцінити ефективність та безпеку SEMS з паклітакселом [171]. Таким чином, SEMS, що елює паклітаксел, може мати протипухлинну дію або запобігати розростанню злоякісних стриктур стравоходу через місцеве потрапляння у тканини стравоходу. Вони виявили, що у 22 кроликів середній об'єм пухлини значно

зменшився – з  $(7,00 \pm 4,30)$  см<sup>3</sup> у групі SEMS до  $(0,94 \pm 1,51)$  см<sup>3</sup> у групі (р < 0,05). Крім завантаження паклітакселу в покривну полімерну плівку, інші протиракові препарати, наприклад, 5-фторурацил, також завантажували в покривну плівку SEMS [247, 324].

Отже, паліативна терапія дисфагії з використанням стентування стравоходу, включаючи SEMS, SEPS, BD-S та DES, є основним методом вибору лікування для тих, хто має неоперабельні злоякісні пухлини стравоходу. Хоча стенти вже багато років використовуються в клініці, постійно розробляються нові види стравохідних стентів. Стенти з помітно зниженими побічними ефектами, нові вдосконалені стенти дозволять пристосуватися до індивідуальних потреб з набагато меншими витратами.

## **1.2. Променева терапія в лікуванні хворих на рак стравоходу**

*До історії питання.* Півтора століття хірургічне лікування залишається найефективнішим методом лікування хворих на РС. Поступовий розвиток хірургічних технологій дозволив істотно знизити показники післяопераційних ускладнень, але віддалені результати хірургічного лікування досі оцінюють як незадовільні [209, 312]. Для покращання результатів лікування оперативне втручання почали комбінувати з післяопераційною ПТ [394], що дозволило істотно зменшити частоту місцевих рецидивів, але не вирішувало проблеми віддаленого метастазування. Застосування ПТ одночасно з ПХТ цитостатиками нових поколінь дозволило значно покращити результати лікування та визначило нову еру в лікуванні РС [155]. Одне з рандомізованих досліджень, що порівнювало результати лікування нерезектабельного РС комбінованою хіміопроменевою та самостійною ПТ, навіть було призупинено на ранніх етапах завдяки значній перевазі першої [139].

*Сучасний стан проблеми ПТ при лікуванні РС.* Сьогодні ПТ можна вважати важливою та невід'ємною складовою в лікуванні РС. Її пропонують проводити як періопераційно, так і самостійно (паліативно), але в основному в поєднанні з ПХТ. У цьому аспекті треба зазначити, що на сьогодні немає

переконливих доказів щодо достовірної ефективності використання ПТ без супровідної ПХТ як у неоад'ювантному, так і в ад'ювантному режимах, а також немає переконливих даних щодо інтраопераційної ПТ [191].

Адекватне підведення ПТ до пухлинного вогнища є важливою умовою з огляду на променеві ураження оточуючих органів – серця та легень, які потрапляють у зону опромінення [369]. Тому на сучасному етапі проведення ПТ при РС вирішуються наступні завдання: підвищення ефективності ПТ у зоні пухлини та мінімалізація дії на оточуючі органи та тканини.

Розвиток нових технологій ПТ швидко прогресує упродовж останніх кількох десятиліть, синхронізуючись з останніми технічними досягненнями. Раніше ПТ планувалася та підводилася двомірним способом, який спирався на зовнішні анатомічні орієнтири, що локалізували загальну зону, куди підводили ПТ. Розвиток комп'ютерної томографії дозволив створювати «віртуального 3D-пацієнта», а для планування лікування ПТ розроблена технологія, відома як тривимірна конформна (високоточна) ПТ ( з англ. *three-dimensional conformal radiotherapy* – 3DCRT). Як випливає з назви, це є тривимірний віртуальний простір локалізації пухлини, що став можливим завдяки КТ-скануванню. Він дає точнішу локалізацію вогнища, ніж двовимірні рентгенограми. Багато з основних досліджень (включаючи рандомізоване дослідження CROSS) ефективності лікування ПТ та РХТ РС використовують 3DCRT, що на сьогодні є поточною стандартною технологією ПТ при РС. Еволюція технології 3DCRT привела до розробки комп'ютерних алгоритмів, які можуть модифікувати окремі профілі променів з радіусом дії, що створює високоточний розподіл дози ПТ. Введення цих алгоритмів включає різні обмеження дози для органів, що піддаються ризику токсичності ПТ (наприклад, легені, серце, спинний мозок). На підставі встановлення пріоритетів дозових обмежень для цих органів, цей так званий алгоритм «зворотного планування», може створити неоднорідні моделі лікування для кожного випадку. Результатом є високоточне підведення ПТ, навіть точніше, ніж при 3DCRT, яке називається інтенсивно-модульованою променевою терапією (з англ. *intensity-modulated radiation*

*therapy* – IMRT). Можливість адаптувати план лікування шляхом встановлення обмежень дози для органів, що перебувають під ризиком опромінення, є найбільшою перевагою IMRT; 3DCRT, у свою чергу, використовує «попереднє планування» і передбачає ручну зміну профілів променів та наступний аналіз дози для органів ризику, а не навпаки. Незважаючи на те, що IMRT є більш трудомісткою, більша кількість променів може підведена до традиційно низькодозових зон при зменшенні серцево-легеневої дози [204, 245] та збереженні відповідної пухлинної дози. Крім того, у пацієнтів з супутніми захворюваннями, IMRT може бути здатним обмежувати серце і легені до певних заданих рівнів, таким чином потенційно модифікуючи дозу для чутливих органів, виходячи з індивідуального ризику променевої травми. Важливість цих розробок полягає в тому, що дози для цих органів ризику співвідносяться з післяопераційними ускладненнями [166, 349, 355] та навіть потенційними результатами [366]. Хоча післяопераційні ускладнення не відрізняються між групами (10 % 3DCRT проти 11 % IMRT ( $p = 0,36$ ), легеневі ускладнення частіші при 3DCRT (30 % проти 24 %;  $p = 0,02$ ). Проте, крім невеликого (60 пацієнтів) рандомізованого дослідження, яке не показало статистичних відмінностей у результатах [254], на сьогодні немає рандомізованих досліджень з аналізом результатів лікування хворих на РС з використанням ПТ за технологією 3DCRT, порівняно з використанням IMRT.

На відміну від фотонів (рентгенівських променів), протонно-променева терапія (ППТ) експлуатує фізичні властивості заряджених частинок [332]. Протон є важкою частинкою, у 1800 разів важчого від електрона. Як результат, його взаємодія з тканиною суттєво відрізняється від дії фотонів або електронів. За прискорення енергії до мегаелектронвольт, протони входять у тканини з мінімальними втратами енергії, що представляє інтерес зниження дози для пацієнта. Оскільки протони сповільнюються, енергія вибірково осідає в тому місці, де протони мають мінімальну швидкість. Цей пік енергетичного осадження називається піком Брегга. Суть цього фізичного явища полягає в тому, що пік Брегга може бути «поміщений» в межах цільової точки інтересу,

забезпечуючи повну призначену дозу у межах цілі. Це істотно знижує «ванну з низькою дозою», що є ключовою перевагою ППТ перед такими методами, як IMRT [383]. ППТ як частина онкологічної допомоги швидко розвивається – за оцінками, до 2020 року понад 90 об'єктів з ППТ будуть введені в експлуатацію у всьому світі, порівняно з 61, що діє зараз [306]. З огляду на це, РС є найкращим прикладом того типу новоутворення, де послідовне зменшення доз опромінення організму може призвести до клінічних переваг [133]. Тісний анатомічний взаємозв'язок між стравоходом, легеньми та серцем, а також операція у грудній порожнині після ППТ, спричиняє переконання в тому, що зниження доз для навколишніх ділянок може виявитися клінічно вигідним з точки зору загальної токсичності та післяопераційних ускладнень [246].

Отже, вищенаведене вказує на те, що роль ПТ в лікуванні раку стравоходу не знижується, це ефективна складова лікування хворих на РС. Технології підведення ПТ продовжують стрімко розвиватись, однак найбільшу ефективність ПТ має при застосуванні у якості одного факторів мультимодальних методик лікування, зокрема у поєднанні з ПХТ та оперативним втручанням [454].

Не втратила своєї актуальності і внутрішньостравохідна брахітерапія. Вона використовується з 1909 р., коли Varzat and Guisez використали бужі з радієм [93], а у 1976 р. з'явилися перші повідомлення при використанні високодозового джерела Ірідій-192 [256]. На сьогодні це швидка та ефективна методика лікування дисфагії та кровотечі з пухлини, яка діє з просвіту стравоходу на пухлину та має низький ступінь опромінення сусідніх тканин та органів. Її можна проводити у раніше опроміненіх пацієнтів або у тих, хто має клінічну прогресію після операції та лазеротерапії. Показами до брахітерапії є пухлина грудного відділу стравоходу, що обмежена стінкою органа не більше 10 см у довжину, відсутність регіонарних або віддалених метастазів (опціонально). Перевагою методики є й те, що її можна використовувати в ослаблених та вікових хворих, коли інше онкологічне лікування не показане.

Але у контексті даного дослідження треба вказати, що методика не показана при РВВС [91].

*ПТ в лікуванні хворих на РВВС.* Стандартна СВД для хворих на РС на сьогодні запропонована 50,4 Гр та рекомендується проводити з одночасною ПХТ. У випадках РВВС існує певна тенденція до збільшення випромінювання – СВД 60–70 Гр для первинної пухлини та 40–45 Гр на зони регіонарного метастазування [132, 141, 250, 255, 444]. Рандомізована фаза III INT-0123/RTOG у дослідженні 94-05 при вивченні впливу ескалації дози від 50,4 до 64,8 Гр при одночасній хіміотерапії (пухлини знаходилися практично в усіх анатомічних відділах стравоходу) не показала достовірного підвищення ефективності лікування [253]. Однак, деякі ретроспективні дослідження все ж вказують на підвищення виживаності при ескалації дози опромінення [165]. З іншого боку, S. Huang et al. дійшли висновку, що при підвищенні СВД з 54 до 70 Гр та розширенні опромінення на зони регіонарного метастазування на тлі хіміотерапії високими дозами цисплатину у хворих на РВВС не відбувається покращання результатів лікування. Наразі триває дослідження ARTDECO, що порівнює результати лікування у хворих на нерезектабельний РС з сумарними вогнищевими дозами 50,4 та 61,6 Гр відповідно на тлі проведення ПХТ карбоплатин/паклітаксел [172].

Призначення адекватної дози ПТ при РВВС є складним завданням унаслідок близького розташування верхніх відділів стравоходу до життєво важливих структур, таких як гортань, трахея, спинний мозок і легені. Сучасні технології ПТ, наприклад IMRT та одночасне інтегроване посилення, де інтенсивність опромінення може бути змінена під час лікування РВВС, дають можливість збільшити дозу для пухлини та зменшити для сусідніх структур [167, 237].

Досі немає консенсусу щодо опромінення зон регіонарного лімфогенного метастазування при РВВС. На думку деяких авторів, виключення цих зон з опромінення не впливає на загальну виживаність [175, 203, 437], тоді як інші

рекомендують опромінювати верхні відділи стравоходу та середостіння [147, 196, 277].

Розширення полів опромінення підвищує токсичність лікування [78]. Також немає рекомендацій щодо опромінення паратрахеальних лімфатичних вузлів, незважаючи на те, що лімфовідток від верхніх відділів стравоходу йде переважно до паратрахеальних вузлів і де при РВВС метастази виникають в 43 % випадків [335, 439].

### **1.3. Радіохіміотерапія (комбінована мультимодальна терапія) в лікуванні раку стравоходу**

Як зазначалося, результати самостійного хірургічного лікування хворих на РС є незадовільними, а додавання неоад'ювантної, інтраопераційної та ад'ювантної ПТ також достовірно не підвищило ефективність лікування цього контингенту хворих, але саме використання РХТ дозволило нарешті покращити загальну виживаність [290]. Радіохіміотерапія при РС застосовується як самостійно, так і в поєднанні з хірургічним лікуванням – у неоад'ювантному та ад'ювантному режимах.

*Самостійна РХТ.* Рандомізоване дослідження RTOG 85-01 вказало на ефективність РХТ порівняно з самостійної ПТ. Хворі на РС (T1-3, N0-1, M0) в дослідній групі отримували 4 цикли ПХТ за схемою цисплатин/флуороцил, та ПТ з першого дня ПХТ (СВД 50 Гр, разова вогнищева доза (РВД) 2 Гр), у контрольній групі хворі отримували тільки ПТ з СВД 64 Гр. Медіана виживаності склала 14 та 9 міс. відповідно, а 5-річна виживаність була 27 % проти 0 % [267].

Дослідження INT 0123, що продовжило попереднє RTOG 85-01, вивчало у 218 хворих при проведенні вищезначеної схеми цисплатин/флуороцил різницю при підведенні стандартної дози ПТ 50,4 Гр та більш високої 64,8 Гр не виявило достовірного покращення, хоча у групі з високою дозою ПТ спостерігалася тенденція до підвищення показників – медіана виживаності склала 18 міс. проти 13 міс., а 2-річна виживаність 40 % проти 31 % [253].

Результати цих двох досліджень дозволили встановити РХТ за схемою цисплатин/флуороцил та ПТ з СВД 50,4 Гр як стандарт самостійного лікування хворих на РС.

Інші дослідження також довели значну перевагу самостійної РХТ порівняно з ПТ. Застосування самостійної РХТ із залученням схеми доцетаксел/цисплатин забезпечили досягнення високої відповіді на лікування (98 % при 71 % повних регресій), медіана загальної виживаності склала 23 міс., а щорічна виживаність протягом 3-х років спостереження була 60, 29 та 37 % відповідно. Аналогічні переконливі дані отримані при застосуванні схем карбоплатин/паклітаксел та FOLFOX (оксалиплатин, флуороцил, лейковорин) [124, 129, 157, 158].

*Передопераційна РХТ.* На сьогодні застосування неoad'ювантної РХТ з подальшим радикальним оперативним втручанням є найбільш поширеним методом лікування хворих на резектабельний РС. Ефективність цього комплексного лікування порівняно з лише операцією підтверджують результати двох метааналізів – значно підвищується 3-річна виживаність та безрецидивний період [106, 215, 390]. S. Swisher et al. повідомляють, що передопераційна РХТ порівняно з передопераційною хіміотерапією підвищує повну відповідь (28 % проти 4 %) та 3-річну виживаність (48 % проти 29 %) у пацієнтів з місцево-поширеним РС [357].

Разом з тим, рандомізовані дослідження, в яких порівнюють тільки хірургічне втручання з передопераційною РХТ у хворих на резектабельний РС, демонструють суперечливі результати [70, 76, 123, 244, 313, 356, 373, 409]. Найбільш обнадійливі дані отримано в рандомізованому дослідженні CROSS, що є на сьогодні найбільшим у своєму класі. Його III мультицентрова фаза показала, що передопераційна РХТ з карбоплатином і паклітакселом значно покращила загальну та безрецидивну виживаність порівняно з операцією у хворих на РС та рак шлунка з поширенням на стравохід (T2–3, N0–1, M0, 368 хворих, 75 % – аденокарцинома та 23 % – плоскоклітинний рак). Частка R0 резекції була більшою в групі з РХТ порівняно з тільки хірургічним втручанням

(92 % та 69 %, відповідно), медіана виживаності становила 49 міс. проти 24 міс. Виживаність 1-, 2-, 3- і 5-річна становила 82, 67, 58 та 47 % відповідно, в групі з передопераційною РХТ порівняно з 70, 50, 44 та 34 %, відповідно з тільки операцією, а загальна частота рецидивів – 35 % проти 58 % (за 24 міс. спостереження) [410]. З наведеними даними CROSS полемізує дослідження FFCD 9901 – його III фаза показала, що передопераційна РХТ цисплатином та флуороурацилом порівняно з тільки операцією не тільки не підвищила частоту резекції R0 (93,8 % проти 92,1 %) та 3-річну виживаність (47,5 % проти 53,0 %), а навіть погіршила післяопераційну летальність у пацієнтів з РС I та II стадії (11,1 % проти 3,4 %) [331].

Отже, незважаючи на деякі суперечливі результати досліджень, можна стверджувати, що тримодальну терапію, тобто передопераційну радіохіміотерапію з наступною операцією, доцільно вважати сучасним стандартом лікування хворих на резектабельний РС.

Сучасні дослідження, що вивчають результати тримодальної терапії з додаванням індукційної ПХТ (перед курсом неoad'ювантної РХТ проводять цикл ПХТ), показують доцільність останньої, а саме у режимах доцетаксел/цисплатин (медіана виживаності підвищується з 22,8 міс. до 36,5 міс.) та іринотекан/цисплатин (медіана виживаності підвищується з 15,3 міс. до 31,7 міс.), але в режимі оксаліплатин/флуороурацил підвищення виживаності не спостерігається. Отже, індукційна ПХТ, що передуює передопераційній РХТ, може бути доцільною, але її ефективність потребує вивчення у III фазах рандомізованих клінічних досліджень [72, 310, 337].

#### **1.4. Роль хіміотерапії в лікуванні хворих на рак стравоходу**

Хоча золотим стандартом лікування плоскоклітинного РС є хірургічне, високі показники системних і місцевих рецидивів пухлини спонукають до пошуків нових різноманітних режимів комбінованого та комплексного лікування. Як було зазначено вище, додавання тільки ПТ достовірно не покращує результати лікування.

У 2012 р. Японська Клінічна Онкологічна Група (JCOG9907) показала, що передопераційна хіміотерапія цисплатин/5-фторурацил покращує загальну виживаність з резектабельним РС [82], що надало підставу прийняти передопераційну ПХТ з наступною радикальною операцією стандартом терапії плоскоклітинного РС II–III стадій в Японії, де водночас ПХТ у зазначеному режимі була прийнята і як стандартна терапія першої лінії при нерезектабельному та метастатичному РС.

Ранні стадії РС (Tis і T1a), з не високим ризиком метастазування у лімфатичні вузли, є потенційно виліковними ендоскопічно, а саме ендоскопічною підслизовою дисекцією. При РС T1b стадії стандартом є радикальна операція з розширеною лімфодисекцією. Однак ПХТ може стати альтернативним стандартом лікування при ранніх стадіях РС – II клінічна фаза дослідження JCOG9708 показала, що 4-річна виживаність 80 % після самостійної ПХТ тотожна результатам хірургічного втручання [75]. Це має сенс з наступних міркувань – існують обмеження до хірургічного лікування. Дві третини хворих мають нерезектабельний та занедбаний РС та/або конкуруючу супутню патологію. Ще одне обмеження полягає в тому, що чистота країв резекції чітко визначається лише у третини прооперованих пацієнтів [126].

*Ад'ювантна ПХТ.* Ефективність ад'ювантної (післяопераційної) ПХТ при РС досліджується з 1990-х років. Є результати трьох рандомізовано контрольованих досліджень, що вивчали ефективність ад'ювантної ПХТ при РС. Дослідження Французьких Асоціацій Хірургічних Досліджень не показало ефективності ад'ювантного режиму цисплатин/5-фторурацил [69], дослідження групи JCOG виявило підвищення 5-річної загальної виживаності лише з 45 % (тільки операція) до 48 % (операція та цисплатин/5фторурацил з додаванням віндезину) [83], а проспективне дослідження JCOG9204 вказало на підвищення 5-річної виживаності з 52 % до 61 % [411]. В недавно проведеному мета-аналізі S. Zhang et al. вказали на неефективність ад'ювантної ПХТ у всіх вивчених дослідженнях при внутрішньогрудному РС [86], але зазначив її доцільність при

III–IV стадіях хвороби та тенденції до покращання результатів при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

*Неoad'ювантна ПХТ.* По-перше, передопераційна ПХТ покликана зменшити розміри пухлини, насамперед збільшуючи можливість виконання радикальної операції. По-друге, вона може усувати гематогенні та/або лімфогенні мікрометастази, водночас зменшуючи частоту післяопераційних рецидивів. По-третє, цитостатики більш ефективно потрапляють через неушкоджені кров'яні та/або лімфатичні судини до регіону пухлини.

У 90-х роках проведено декілька рандомізованих досліджень, що порівнювали неoad'ювантну ПХТ з наступною операцією з самостійним хірургічним лікуванням. Використовували цисплатин, блеоміцин, віндезин і 5-фторурацил у різних комбінаціях [251, 319, 358, 360, 395]. Жодне з них не продемонструвало переваг НХТ при плоскоклітинному РС. Це підтвердили два великомасштабні рандомізовані контрольні дослідження OEO2 та RTOG8911. В дослідженні OEO2 5-річна виживаність становила 23 % (НХТ з операцією) проти 17 % (тільки операція) [284].

В дослідженні RTOG8911 встановлено значно кращі результати виживання саме в тих пацієнтів, які мали об'єктивну відповідь. Нещодавно проведене дослідження JCOG9907 при резектабельному плоскоклітинному РС II–III стадій виявило кращі віддалені результати після НХТ порівняно з ад'ювантною ПХТ – 5-річна виживаність становила 55 та 43 % відповідно [82].

При додаванні доцетакселу під час НХТ цисплатин/5-фторурацил досягнуто 60 % об'єктивної відповіді на лікування [340].

*Самостійна ПХТ.* Різноманітні режими моно- та ПХТ при неоперабельному РС вивчаються з початку 1970-х років. Блеоміцин, таксани (доцетаксел та паклітаксел), цисплатин є ключовими препаратами. Не виявлено переваг застосування монохіміотерапії блеоміцином порівняно з симптоматичним лікуванням [258], але доведено ефективність монохіміотерапії таксанами [74, 85]. Багато досліджень вивчали ефективність

цисплатину в режимах моно- та ПХТ [184, 329]. У II фазі дослідження JCOG9407 при застосуванні ПХТ цисплатин (20 мг/м<sup>2</sup>) та 5-фторурацил (800 мг/м<sup>2</sup>), де останній вводили безперервною інфузією 1–5 кожні 4 тижні, відповідь на лікування зареєстрована у 33 % хворих, середній період виживання був 202 дні та 1-річна виживаність 28 %. Таким чином, дуплет цисплатин/5-фторурацил розглядається як одна з найефективніших схем лікування неоперабельного РС [372].

Більш обнадійливі результати отримані при додаванні до платинового дуплету доцетакселу. Дослідження JCOG0807 наводить такі результати: відповідь на лікування 62 %; медіана виживаності та час без ознак прогресування хвороби склали 11,1 і 5,8 міс. відповідно [339]. В іншому дослідженні коефіцієнт відповіді на ПХТ з додаванням паклітакселу становив 83 % для первинної пухлини, 72 % для метастазів у регіонарні лімфатичні вузли і 72 % для віддалених метастазів [341]. Н. Takahashi et al. повідомили про те, що у II фазі їх дослідження об'єктивна відповідь становила 67 %, медіана виживаності – 13 міс., а час без ознак прогресування хвороби – 7 міс. [338], а в дослідженні, проведеному М. Yamasaki et al., відповідь на лікування становила 73 %, медіана виживаності – 14 міс., 1-річна безрецидивна виживаність – 56 % [309].

На підставі цих обнадійливих результатів, виконується III фаза рандомізованого дослідження (JCOG1314 (дослідження MIRACLE), у якому проводиться порівняння таксановмісної ПХТ з цисплатин/5-фторурацил у пацієнтів з неоперабельним РС [80].

*Таргетна терапія в лікуванні хворих на рак стравоходу.* На жаль, стандартна радіохіміотерапія при РС є доволі токсичною та має обмежену ефективність. Молекулярний аналіз ракових клітин виявив ключові генетичні та епігенетичні зміни, що лежать в основі розвитку та прогресії пухлин.

Протягом останніх двох десятиліть з'ясоване розуміння основних молекулярних механізмів канцерогенезу, які допомогли виявити важливі молекулярні цілі, сприяли розробці лікарських засобів, спрямованих на

специфічні молекулярні ділянки для різних видів раку, включаючи РС. Ці препарати гальмують чи перешкоджають ключовим молекулам або шляхам сигналізації, які регулюють ріст і проліферацію клітин, ангіогенез, апоптоз, інвазію та метастазування, а також запалення.

Останнім часом деякі з цих препаратів були клінічно випробувані як монотерапія або в комбінації з хіміотерапією та/або променевою терапією при РС [102] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

**Ефективність таргетних препаратів у лікуванні раку стравоходу**

Молекулярна ціль	Таргетний препарат	Режим застосування	
		монотерапія	комбінація з ХТ або РХТ
EGFR	Цетуксимаб		+
	Німотузумаб	+	+
	Панітумумаб		+
	Ікотиніб	+	
	Ерлотиніб		+
	Гефітініб		+
EGFR/HER-2	Лапатиніб	+	
RTKs	Сорафеніб	+	
PI3K	ВКМ-120	+	
mTOR	RAD001	+	+

Рецептори тирозинкінази (РТК) є основними посередниками, що передають позаклітинні сигнали в клітину, для модулювання клітинного росту і диференціювання. Велика кількість доказів свідчить про те, що РТК у нормальних клітинах жорстко контрольовані та регульовані, а при надмірній експресії або мутації конститутивно активується РТК-сигналізація,

яка призводить до дерегулювання росту клітин і канцерогенезу [446]. Отже, мутації, що посилюють функцію РТК, такі як RAS, RAF та PI3K, можуть сприяти розвитку раку [425]. Вивчення механізмів неконтрольованої сигналізації РТК при раку дає підстави для розробки препаратів проти компонентів сигналізації РТК.

Рецептор людського епідермального фактора росту (EGFR), член родини HER, є білком, що має екстраклітинний ліганд-зв'язуючий домен, трансмембранний домен та внутрішньоклітинний домен, з тирозинкіназною активністю [206]. EGFR активують ліганди епідермального фактора росту та трансформуючого фактора росту- $\alpha$ . Це призводить до аутофосфорилування внутрішньоклітинного домену тирозинкінази та активації кількох протоонкогенних сигнальних шляхів [187]. Аберантна активація EGFR в результаті генної ампліфікації, надмірної експресії та мутації пов'язана з канцерогенезом та несприятливим прогнозом. EGFR є мішенню двох класів лікарських препаратів: анти-EGFR моноклональні антитіла (mAb), які спрямовані на позаклітинний домен рецептора, та інгібітори внутрішньоклітинного домену. EGFR-мутації (5–10 %) [225], ампліфікація (20–30 %) та гіперекспресія (30–80 %) є основою для таргетної терапії EGFR при РС [186]. Показано, що цетуксимаб, (гуманізоване мишаче анти-EGFR моноклональне антитіло) знижує фосфорилування EGFR, інгібує патологічну сигналізацію [96]. У клінічних дослідженнях II фази цетуксимаб в комбінації зі схемами стандартної хіміотерапії значно покращив рівень відповіді у пацієнтів з РС [119], однак ефективність монотерапії сумнівна [71]. Німотузумаб (гуманізоване анти-EGFR моноклональне антитіло) у комбінації зі стандартною хіміотерапією (цисплатин або 5-фторурацил) показав гарну терапевтичну відповідь у пацієнтів з РС [77]. Ще одне анти-EGFR моноклональне антитіло панітумумаб проходить випробування в рандомізованому клінічному дослідженні III фази [189]. Кілька інгібіторів внутрішньоклітинного тирозинкіназоактивуючого домену EGFR були клінічно досліджені при раку верхніх відділів шлунково-кишкового каналу. У клінічних дослідженнях II фази

гефітиніб у комбінації з РХТ у пацієнтів з місцево-поширеним РС підвищив загальну виживаність [73], а ерлотиніб у поєднанні з одночасною хіміотерапією та променевою терапією у пацієнтів із розвинутими карциномами стравоходу значно покращив загальну клінічну відповідь [342].

Рецептор епідермального фактора росту людини 2 (HER-2) є також членом родини HER, без відомих активаційних лігандів [264]. Він активується через його димеризацію з іншими членами сімейства HER, включаючи EGFR та HER-3 [316], що призводить до наступної активації. Надмірна експресія HER-2 при РС пов'язана з резистентністю до неoad'ювантної ХТ та поганим прогнозом [388]. На сьогодні немає переконливих даних щодо ефективності застосування пертузумабу або транстузумабу в лікуванні плоскоклітинного РС як в режимі моно хіміотерапії, так і з додаванням РХТ, причому є очевидні успіхи лікування саме аденокарциноми стравоходу.

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) – це найбільш потужний проангіогенний фактор, який взаємодіє з його рецепторами (VEGFR-1, -2 і -3), що призводить до васкулогенезу та ангіогенезу [232]. Гіперекспресія VEGF пов'язана з підвищеною щільністю мікросудин, інвазією пухлини та метастазуванням, а також поганим прогнозом багатьох видів раку. VEGF – потенційний негативний прогностичний маркер при РС [266]. Триває дослідження II фази сорафенібу в режимі монокіміотерапії у хворих на метастатичний та рецидивуючий РС.

### **1.5. Роль медико-прогностичних факторів в лікуванні та прогнозуванні перебігу раку стравоходу**

Як вже неодноразово було зазначено, перебіг РС характеризується високою частотою інвазії первинною пухлиною оточуючих тканин та сусідніх органів, раннім метастазуванням у регіонарні лімфатичні колектори та, як наслідок, має несприятливий прогноз, а 5-річна виживаність складає 15–34 % [284]. Одним з шляхів подолання цієї проблеми є мультимодальне лікування. Нещодавно широку популярність серед онкологів набула передопераційна РХТ,

яка знижує резистентність пухлини, підвищує її резектабельність, та визнана більш ефективною, ніж післяопераційна РХТ. Кілька рандомізованих клінічних досліджень засвідчили значне покращення результатів лікування у хворих на плоскоклітинний та залозистий рак стравоходу при використанні передопераційної РХТ [411]. К. Sjoquist et al. провели метааналіз, який включав 24 клінічних дослідження – 4188 пацієнтів з резектабельними карциномами стравоходу. Результати показали, що неад'ювантна РХТ підвищує 2-річні результати лікування на 8,7 % протягом 2 років після операції проти 5,1 % неoad'ювантній РХТ [417].

На жаль, неoad'ювантна РХТ не є ефективною в усіх хворих на РС, у частини пацієнтів показує незначну відповідь або відсутність відповіді на РХТ, і вони лише піддаються впливу токсичності лікування. Неoad'ювантна РХТ приводить до повної відповіді та покращує результати лікування [304]. Ретроспективне дослідження, проведене М. Stahl et al., показало загальну виживаність суттєво кращу у хворих з повною регресією, ніж у хворих, які мали залишки пухлини у видалених зразках (загальна 3-річна виживаність становила 65,6 проти 25,2 %) [351].

Лікування злоякісних пухлин в даний час крокує в епоху індивідуалізації. Важливо відбирати пацієнтів, які будуть мати ефективну відповідь на неoad'ювантну РХТ. Крім того, кілька досліджень свідчать, що хірургічне втручання має право бути відсутнім у хворих на РС, які мають повну регресію після неoad'ювантної РХТ [121, 122].

Вивчення біологічних прогностичних маркерів є найбільш актуальним та перспективним, проте традиційні клінічні фактори – стадія захворювання, вік та загальний стан пацієнта – все ще використовуються для вибору найкращої терапії для конкретного випадку. L. Szumilo et al. зазначають, що глибина інвазії пухлини була єдиним клінічним фактором, що корелює з відповіддю на передопераційну РХТ при плоскоклітинному РС [422]. R. Huang, V. Namai et al. [229, 354] визначають як фактори прогнозу вік, базовий рівень гемоглобіну, паління та довжину пухлини в інтраторакальному відділі стравоходу.

P. Schneider et al. [235] створили регресійну класифікацію на основі двох параметрів (рівень гістоморфологічної регресії пухлини та післяопераційне стадіювання на основі вивчення лімфатичних вузлів). Крім того, J. Ajani et al. [135] ввели наступні параметри в цю модель: дані позитронно-емісійної КТ після РХТ, біопсія після РХТ, стать, гістологічна форма пухлини (рак) та ендоскопічна ультрасонографія. Сироватковий С-реактивний білок, як запальний фактор, також оцінювався при прогнозуванні відповіді хворих на РС. Н. Fujiwara et al. продемонстрували, що рівень С-реактивного білка у сироватці крові під час РХТ був тісно пов'язаний з відповіддю на лікування – у пацієнтів з підвищеним С-реактивним білком до РХТ та зниженням його до норми через 2–3 тижні після початку РХТ передбачається сприятлива патологічна відповідь з високою вірогідністю [438].

Визначення ролі біологічних маркерів при РС є найбільш перспективною ланкою у дослідженні перебігу, відповіді на лікування та прогнозу захворювання.

*Імуногістохімічні маркери.* Іміногістохімічне дослідження є методикою, що найбільш широко застосовується для визначення експресії пухлино-асоційованих білків та вивчення прогностичної та клінічної цінності біологічних маркерів. Численні дослідження показали, що багато імуногістохімічних маркерів є потенційно діагностичними, прогностичними показниками при РС, а їх роль є важливою для з'ясування шляхів росту епідермісу, ангіогенезу та апоптозу:

– EGFR (рецептор епідермального фактора росту (англ. *epidermal growth factor receptor*, EGFR, ErbB-1) є трансмембранним білком з внутрішньою активністю тирозинкінази. Це пов'язано з специфічними лігандами, такими як EGF і TGF- $\alpha$ , що приводить до гомодимеризації EGFR або гетеродимеризації з іншими членами родини рецепторів EGFR. Підвищений рівень EGFR або збільшення рівня експресії гена EGFR був зареєстрований при ряді ракових захворювань людини епітеліального походження, включаючи пухлини голови і шиї, рак щитоподібної залози, молочної залози та товстої кишки. У підгрупі

таких видів раку, зокрема раку молочної залози, колоректального раку і РС, підвищена експресія EGFR пов'язана з розвиненою хворобою, метастазами пухлини та поганим прогнозом [201]. Клінічне дослідження було проведено в Університеті штату Техас MD Anderson Cancer Center [200], де вивчали експресію EGFR в аденокарциномі стравоходу. Результати показали, що експресія EGFR тісно пов'язана з метастазуванням у лімфатичні вузли, а також низькою загальною виживаністю. Експресія EGFR пов'язана з поганим прогнозом і може використовуватися для прогнозування перебігу хвороби в окремого пацієнта.

Як член родини EGFR, рецептор епідермального фактора росту 2 (HER2) став терапевтичною мішенню для деяких пухлин і отримав велику увагу дослідників. HER2, член родини трансмісивного рецептора тирозинкінази, бере участь у регуляції клітин, росту клітин, виживанні, диференціації та міграції важливих речовин [404]. Його позитивна експресія при раку грудної залози застосовується для лікування та прогнозування в клінічній практиці [178]. Сфера досліджень експресії HER2 – це різні типи раку, такі як рак шлунка та РС, також розширюється. Розглянуто взаємозв'язок між плоскоклітинним РС і HER2, але певного висновку не було досягнуто [231]. У дослідженні A. Ruyiel et al., кореляція між плоскоклітинним РС і експресією HER2 не є точною [177]. У недавньому метааналізі із залученням 1464 пацієнтів з РС в 14 дослідженнях спостерігали 322 (22 %) випадки HER2-позитивної експресії [120]. П'ятирічна смертність була значно вищою у HER2-позитивній, ніж у негативних. Крім того, були встановлені позитивні кореляції між п'ятирічною смертністю та HER2-позитивним плоскоклітинним РС. У вказаних дослідженнях рівень виживаності пацієнтів з плоскоклітинним РС із HER2-позитивною експресією зменшувався, можливо, через підвищену стійкість до випромінювання [230] та застосування хіміотерапії на основі цисплатину [113];

– дослідження експресії E-кадгерину,  $\alpha$ -катенину та  $\beta$ -катенину при аденокарциномі стравоходу показало, що зниження експресії цих трьох білків пов'язане зі зниженням виживаності пацієнтів. Експресія E-кадгерину

у пацієнтів під час неoad'ювантної ПХТ була суттєво знижена, що корелювало з іншими клінічними та патологічними ознаками, а саме глибиною інвазії пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах та клінічною стадією;

– білок p53 – транскрипційний фактор, що виконує роль супресора утворення злоякісних пухлин, виявлено при ІГХ, і було встановлено, що він відіграє додаткову роль у діагностиці дисплазії, особливо низького ступеня. І хоча він не схвалений для клінічного застосування при РС, p53 може бути особливо корисним для діагностики дисплазії [101]. У деяких дослідженнях хворі на РС з аномальним p53 демонструють у 3–8 разів швидше прогресування захворювання, що вказує на те, що його також можна використовувати як прогностичний фактор [94]. У поєднанні з іншими факторами, p53 можна вважати фактором ризику прогресування захворювання. Наприклад, у діагностиці слабкої дисплазії три дослідники погодилися, що експресія імуногістохімічних аномалій білка p53 може розглядатися як основний ризик прогресування захворювання [322];

– фактор росту ендотелію судин (англ. *Vascular endothelial growth factor* – VEGF) є потужним джерелом ангіогенезу і відповідає за розробку та підтримку судинної мережі, що сприяє росту пухлини та метастазуванню для широкого спектра пухлин людини [323]. У клінічних зразках експресія VEGF-C в тканинах РС була значно вищою, ніж у здорових тканинах ( $p = 0,026$ ). Інші дослідження підтвердили, що позитивна експресія VEGF-C може бути тісно пов'язана з прогресуванням захворювання [348];

– у нещодавньому дослідженні [195] естрогенові рецептори (ER) ERa та ERb були виявлені в 90 випадках плоскоклітинного РС у ядрах пухлинних клітин (41,1 та 97,8 %, відповідно). Збір відповідних доказів може довести, що ERb може бути використаний як індикатор лікування або прогнозування РС в майбутньому;

– гіперекспресія MEK3/MAP3K3 має важливе значення для розвитку раку [161]. М. DiMaio et al. вивчали експресію 8 імуногістохімічних маркерів, у тому числі нових маркерів SOX2 та AGR2 у великій серії

аденокарциноми та плоскоклітинного РС для визначення оптимальної панелі імуногістохімічних маркерів при цих патологіях [240].

*Маркери сироватки крові.* Вважається, що на ранніх стадіях канцерогенезу імунна відповідь антигенів відбувається під час онкологічного імунного нагляду, в ході якого антиген розпізнається імунною системою та відбувається знищення ракових клітин та їх патогенів [207]. Антитіла проти асоційованих з пухлинами антигенів (*tumor-associated antigen* – ТАА), які присутні в сироватці хворих з різними типами ракових захворювань, можуть бути використані як біомаркери для ранньої діагностики РС. Ці антитіла є складними та ще не повністю зрозумілими в теорії розвитку пухлини [464]. Численні дослідження показали, що ТАА в кровообігу пацієнтів пухлини можна виявити на кілька років раніше, ніж позитивні результати зйомки, тому їх можна використовувати як нові маркери для скринінгу [398]. Таким чином, ТАА, вироблені аутоантитілами, можуть бути використані як біомаркер для раннього виявлення злоякісного росту [424].

Анти-p53, індукований мутантним білком p53 в сироватці крові, є одним з найчастіше досліджуваних антитіл. З розвитком молекулярної біотехнології було опубліковано велику кількість досліджень щодо потенційної діагностичної цінності антитіла p53 сироватки крові при РС. Більшість антитіл мають високу специфічність (98,3 %), але середня чутливість становить 26,7 %. J. Zhang et al. [350] підсумували потенційну діагностичну цінність антитіла p53 у сироватці крові в РС та зробили висновок, що вивчення експресії анти-p53 є перспективним. S-p53-антитіло може бути корисним для моніторингу залишкових пухлинних клітин і для сприяння відбору кандидатів для менш інвазивних процедур лікування через його високу специфічність.

H. Shimada et al. [397] виявили, що чотири антитіла (наприклад, SURF1, HOOK2, LOC146223 та AGENCOURT\_7565913) є високоспецифічними при РС, порівняно з раком грудної залози, шлунка та колоректальним раком. A. Kilic et al. [451] використовували мікрограми для ідентифікації комбінації Fas-ліганду та анти-NY-ESO-1, а діагностична чутливість та специфічність,

отримані для виявлення аденокарциноми стравоходу, становили 88,9 та 100,0 % відповідно. Маркери аутоантитіл, комбінації антитіл та інших білків можна виявити, використовуючи комбінацію маркерів антитіл та звичайних маркерів пухлини, таких як СЕА, CYFRA211 або SCC-Ag. Наприклад, J. Dong et al. [95] встановили, що позитивний коефіцієнт виявлення маркерів для комбінації СЕА, SCC, CYFRA211 та CDC25B-ABS (64,2 %) значно вищий, ніж для комбінації СЕА, CYFRA211 та SCC-Ag у пацієнтів з ESCC (41,0 %). У клінічному дослідженні В. Вагарія et al. визначали клінічні рівні РЕА та РА19-9 у сироватці як окремо, так і в комбінації для діагностики РС. При порівнянні з контрольною групою рівень РЕА в сироватці крові був значно вищим у хворих на рак. Чутливість РЕА при РС склала 28 %. Чутливість СА19-9 становила 18 %, тоді як чутливість разом РЕА та СА19-9 при РС становила 42 % [140].

*Маркери мікроРНК.* МікроРНК (міРНК) – це група еволюційно консервативних однорядних некодируючих РНК, які можуть брати участь у фізіологічних процесах – диференціюванні клітин, проліферації, обміні речовин та апоптозі. Деякі міРНК відіграють важливу роль у генах пухлини або генах супресорів пухлини при канцерогенезі. МіРНК, що циркулюють у плазмі та сироватці крові, є потенційними маркерами для неінвазивної діагностики раку, та можуть бути використані при діагностиці, прогнозуванні та таргетній терапії РС.

Накопичені дані вказують, що міРНК-129 може бути додатковим біомаркером під час клініко-діагностичного гістопатологічного дослідження. Експресія міРНК-129 знижується у хворих на рак ендометрію, внаслідок чого змінюється вміст SOX4 в організмі [188]. Подібні результати були при дослідженні РС та раку печінки [301]. SOX4 є фактором транскрипції, що тісно пов'язаний з кількома шляхами в процесі пухлинного генезу. Це може відігравати важливу роль при прогресуванні пухлини та метастазуванні [456]. Отже, міРНК-129 може бути перспективним діагностичним маркером для РС.

В інших дослідженнях [455] дослідники описали роль міРНК-200 при прогресуванні пухлини, інвазії, метастазуванні та резистентності до лікування. Цікаво, що міРНК-200b інгібує інвазію РС-клітин *in vivo*, не змінюючи експресію двох сурогатних маркерів епітеліально-мезенхімального переходу, а саме Е-кадгерину та віментину. Проте, чи пов'язане регулювання каскаду міРНК-200-zeb1/2-е-кадгерин, як первинного регулятора епітеліально-мезенхімального переходу з регулюванням інвазії плоскоклітинного РС, залишається нез'ясованим. Метилування гена Е-кадгерину регулюється міРНК-200b-zeb1/2, що вказує на те, що незалежний від Е-кадгерину механізм може регулювати біологічну функцію міR-200b при РС. Крім того, також виявили, що міРНК-200b інгібує шлях інтегрину  $\beta$ 1-АКТ шляхом націлювання на Kindlin-2 для зменшення інвазії плоскоклітинного РС. У двох незалежних зразках РС (n = 20 та n = 53 відповідно) експресія Kindlin-2 була позитивно корельована зі станом активації сигнального шляху інтегрину та сигнальним шляхом РІЗ К-АКТ, а це вказує на те, що інтегрин Kindlin-2  $\beta$ 1-АКТ може функціонувати як регуляторний фактор з функцією супресора пухлини у хворих на плоскоклітинний РС. Лише одне клінічне дослідження показало підвищену експресію міРНК-200 при РС [303], а при аденокарциномі стравоходу та стравоході Баррета визначалося зменшення експресії міРНК-200 [302]. Проте, інформація про роль міРНК-200 при плоскоклітинному РС залишається незрозумілою тому, що плоскоклітинний РС є злоякісною пухлиною з високою частотою локальної інвазії та метастазування.

Різні дослідження повідомляють, що інші міРНК беруть участь у появі, розвитку та прогресуванні РС. N. Uemura та T. Kondo виявили, що експресія міR-31 помітно зменшувалась у пацієнтів з поганою відповіддю на неoad'ювантну РХТ, тоді як експресія міРНК-31-регульованих генів репарації ДНК значно зростала [448]. R. Luthra et al. [297] показали, що експресія міРНК-196a негативно пов'язана з A1 (ANX), а в свою чергу, ANXA1 може опосередковувати клітинний апоптоз і пригнічувати проліферацію клітин в тканинах РС. В іншому дослідженні [298] встановлено, що рівень експресії

міРНК-21 значно підвищений в клітинних лініях РС та у пацієнтів із метастазами у лімфатичних вузлах. Т. Kan et al. [430] повідомили, що міРНК-106b-25 може інгібувати експресію генів-мішень p21 і сприяти перетворенню зі стравоходу Барретта на аденокарциному. К. Matsushima et al. [304] виявили, що міРНК-205 може пригнічувати експресію ZEB, тим самим блокуючи епітеліальний-мезенхімальний перехід, а також інвазію та метастазування плоскоклітинного РС. М. Ohta et al. [137] повідомили, що інвазія пухлини в групі низького вмісту GNG7 (гуанін нуклеотидного зв'язуючого протеїну (G білка), гама 7) вища, ніж в групі високої експресії; крім того, рівень виживання є низьким, а експресія GNG7 регулюється міРНК-328. Низька експресія міРНК-375 у хворих з аденокарциномною стравоходу тісно пов'язана з поганим прогнозом [296]. Крім того, мікроРНК-27а може впливати на багатоконпонентну стійкість РС. Низький рівень мікроРНК-27а може суттєво знижувати експресію Р-глікопротеїну та Vcl-2, пригнічувати транскрипцію гена множинної резистентності до ліків-1 та збільшувати експресію Вах [168]. Тому подальші дослідження біологічних функцій міРНК можуть дати новий напрям для діагностики та лікування РС.

*Маркери довгі некодуючі РНК.* Крім міРНК, увагу привертають довгі некодуючі РНК (з англ. *long noncoding RNA (lncRNA)*) – інший тип молекули РНК. Вони неухильно стають наступною ланкою дослідження раку. Недавні дослідження підтвердили, що lncRNA є ключовим регулятором розвитку пухлини та прогресування. LncRNA містять до 200 і більше нуклеотидів. Вони характеризуються відсутністю відкритої рамки зчитування. Більшість lncRNA транскрибуються РНК-полімеразою II і поліаденіліруються [222]. Експресія lncRNA регулюється залежно від типу клітин і специфічності тканин. lncRNA діляться на 5 субкласів – внутрішньогенні, інтронні, безглузді, глуздперекриваючі і спрямовані [150]. lncRNA регулюють експресію генів різними механізмами: одні діють як молекулярні «гідди» або як «підмостики» для підвищення взаємодії ДНК з протеїнами; інші функціонують як молекулярні «пастки» для протеїнів, включаючи транскрипційні чинники. Таким шляхом

вони моделюють і скеровують комплекси, що модифікують хроматин, до локусів-мішеней ДНК. lncRNA діють як ендегенні «губки» як для міРНК, так і для мРНК. У геномі людини ідентифіковано майже 15 000 довгих РНК, з яких функціонально охарактеризована лише мала частка, близько 1 % [282, 283]. Вони можуть діяти як транскрипційні модулятори, регулятори сплайсингу і пост- транскрипційних процесів, як енханцерні хроматинові регулятори і бути корисні для взаємодій протеїн-протеїн, протеїн-ДНК і протеїн-РНК. При цьому, lncRNA можуть модулювати виживання, проліферацію, інвазію, метастазування і ангиогенез ракових клітин, функціонуючи як супресор або онкоген [393].

Незважаючи на те, що дослідження lncRNA при РС розпочалося всього кілька років тому, багато свідчень показали, що lncRNA відіграють важливу роль у прогресії захворювання. По-перше, lncRNA, як повідомляється, можуть працювати і як онкоген і як пухлинні супресори; по-друге, експресія деяких lncRNA корелює з прогнозом, поширеністю процесу та резистентністю до РХТ.

LncRNA можна легко і швидко витягти з сироватки та тканини, а також у шлункового соку у хворих на РС. Очікується, що це буде корисним біомаркером та терапевтичним інструментом у клінічній практиці.

На сьогодні експериментально підтверджено більш ніж 300 еукаріотичних lncRNA, що внесені у базу даних lncRNADB v2.0 [280]. Серед них лише невелика частка була досліджена при РС. Що стосується клінічного використання стратегій, орієнтованих на lncRNA, то в даний час залишаються невирішеними технічні бар'єри. До них відносяться відносно великі розміри, складна вторинна структура та можлива деградація нуклеазами, що перешкоджає ефективному синтезу та доставці терапевтичних агентів до цільових сайтів. Крім того, слід враховувати оцінку можливої токсичності та несподіваних побічних ефектів при розробці лікарських засобів на базі lncRNA. Незважаючи на це, детальне розшифрування ролі lncRNA у пухлинному процесі при РС дозволить сприяти розробці терапії нових поколінь, що доповнить традиційну терапію [243, 400].

*Біомаркери, що характеризують експресію генів.* В даний час експресію мікромасивів генів геному, що складається з даних експресії тисяч генів, розглядають як потужний інструмент для розуміння біологічних характеристик раку [367].

Встановлено, що у розвитку та прогресуванні РС беруть участь декілька змін генів [109]. Маркери, що належать до різних молекулярних рівнів, таких як експресія генів, експресія міРНК, експресія білка, епігенетична модифікація та мутація, були доказані саме в окремих дослідженнях. З огляду на те, що пухлинні клітини на різних рівнях організму впливають на процеси ангиогенезу, репарації ДНК і апоптозу, шляхи контролю клітинного циклу або зв'язку між клітинами, аналіз одного маркера не може впоратись із складністю взаємодії пухлинної клітини. Технологія вивчення мікромасивів цілого геному дозволяє ефективно ідентифікувати профілі експресії генів при раку [389]. Цей підхід вже використовувався для ідентифікації генів, що можуть виступати як маркери прогнозування відповіді на неоад'ювантну РХТ.

R. Luthra et al. [221] визначили комбінацію трьох різних генів (PERP, S100A2 та SPRR3), які дозволили провести диференціацію між повною та неповною відповіддю на лікування з чутливістю та специфічністю до 85 % після профілювання біоптатів пухлини у 19 хворих на РС перед початком лікування, які отримали неоад'ювантну РХТ. С. Duong et al. [361] досліджували масиви комплементарних ДНК у 46 ендоскопічних біопсійних зразках та визначили класифікатор з 32 генів, який може бути використаний для прогнозування відповіді на неоад'ювантну РХТ при РС.

М. Motoori et al. вивчали генетичне профілювання біопсійних зразків перед лікуванням у хворих, які отримували ХТ, і побудували діагностичну систему із 199 найбільш інформативних генів, що мала точність 82 %. М. Schauer et al. довели, що рецептор Ефріну В3, диференційовано експресований ген пов'язаний з відповіддю РС на неоад'ювантну РХТ. R. Metzger et al. визначили два нових маркери, CUL2 та STK11, для прогнозування відповіді при РС на лікування.

S. Maher et al. встановили 5 моделей на основі генів, що спрогнозували відповідь на неoad'ювантну РХТ з точністю 95 % у 74 % хворих на РС.

J. Wen et al. також виконували профільний аналіз експресії генів біопсій перед лікуванням у 28 випадках РС, з подальшою неoad'ювантною РХТ у клінічному дослідженні III фази та розробили модель прогнозування на основі 3 генів (MMP, LIMCH1, Clorf226) з точністю 81 % [152, 218, 219, 295, 352].

### **Резюме**

Підсумовуючи все вищенаведене, слід звернути увагу на декілька моментів: по-перше, більшість маркерів, представлених в ході цього огляду, переважно вивчалися на відносно невеликих когортах у рамках ретроспективного аналізу. Результати в основному є попередніми та потребують додаткової перевірки, необхідні великі проспективні дослідження; по-друге, методи аналізу повинні бути стандартизовані та уніфіковані; по-третє, саме при РС встановлення стадії захворювання перед лікуванням повинно бути максимально точним, бо це впливає на статистичний аналіз.

Нарешті, РХТ або ПХТ повинні бути оцінені морфологічно, оскільки звичайні методи діагностики (ендоскопія, ендоскопічна ультрасонографія, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія) не можуть достовірно диференціювати життєздатну пухлину із запальними реакціями, набряками та рубцевою тканиною.

### **Результати розділу викладені в наступній науковій публікації [17]:**

– Комбинированная гастрэктомия с резекцией участка аномально отходящей общей печеночной артерии и формированием межсосудистого анастомоза / С. И. Киркилевский, Р. И. Фридель, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий // Клиническая онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 22–23.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика хворих на рак стравоходу

Дисертаційна робота базується на ретроспективних та проспективних даних клінічних спостережень і вивчених та узагальнених результатах лікування 1690 хворих на злоякісні новоутворення стравоходу, які отримували лікування у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку у 1978–2017 рр., відомості про яких містяться в базі Національного канцер-реєстру України.

Жінок було 138 (8,17 %), чоловіків – 1552 (91,83 %); віком від 20 років до 90 років, середній вік хворих складав 58,48 років.

Усіх пацієнтів було розподілено за локалізацією процесу у стравоході:

- з ураженням верхніх відділів стравоходу 291 (17,22 %) хворих;
- середньої частини внутрішньогрудного відділу – 877 (51,89 %);
- нижньої частини внутрішньогрудного та абдомінального відділу – 522 (30,89 %) пацієнтів.

У дослідження включені лише ті пацієнти, у яких діагноз підтверджено за гістологічним типом переважали пацієнти з верифікованим плоскоклітинним РС – 1465 (86,69 %).

За рівнем ураження стравоходу був діагностований РВВС – у 265 (91,07 % від всіх хворих на злоякісні новоутворення верхніх відділів стравоходу), РСЧВВС – 803 (91,56 %), РНЧВАВС – у 397 (76,05 %) хворих.

За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку виконане дослідження проведене з дотриманням існуючих етичних норм та стандартів, щодо досліджень пацієнтів (протокол № 69 від 26.05.2015 р.)

Дані про частоту злоякісних пухлин інших патогістологічних форм наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Відомості про структуру спостережень непласкоклітинних злоякісних пухлин стравоходу**

Патогістологічний тип пухлини	Кількість хворих	
	n	%
Аденокарцинома	186	82,72
Недиференційований рак	17	7,56
Аденопласкоклітинний рак	4	1,77
Лейоміосаркома	4	1,77
Епідермоїдний рак	4	1,77
Рак дрібноклітинний	3	1,33
Аденокистозний рак	2	0,88
Гігантоклітинна пухлина	1	0,44
Веретеноподібний рак	1	0,44
Злоякісна гемангіоперицитома	1	0,44
Лімфоепітеліальний рак	1	0,44
Перехідноклітинний рак	1	0,44
Разом	225	100,00

Серед непласкоклітинних злоякісних пухлин найчастіше – 186 (82,72 %) спостерігали аденокарциному, а найрідше – гігантоклітинну пухлину, злоякісну гемангіоперицитому, веретеноподібний, лімфоепітеліальний та перехідноклітинний рак – усього по 1 (0,44 %) випадку.

Поширеність процесу у хворих на пласкоклітинний рак відповідно до міжнародної класифікації TNM, подана в таблиці 2.2, а розподіл хворих по клінічних стадіях (BOOЗ) – у таблиці 2.3.

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих на плоскоклітинний РС по стадіях TNM**

Стадія	Кількість хворих	
	n	%
T1N0M0	21	1,43
T2N0M0	299	20,41
T3N0M0	510	34,81
T1N1M0	2	0,14
T2N1M0	50	3,41
T3N1M0	298	20,34
T4N0M0	65	4,44
T4N1M0	67	4,57
T1N0M1	1	0,07
T2N0M1	9	0,61
T2N1M1	13	0,89
T3N0M1	13	0,89
T3N1M1	79	5,39
T4N0M1	9	0,61
T4N1M1	29	1,98
Всього	1465	100,00

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на плоскоклітинний РС по клінічних стадіях (BOOЗ)**

Стадія	Кількість хворих	
	n	%
1	21	1,43
2A	809	55,22
2B	52	3,55
3	430	29,35
4	153	10,44
Всього	1465	100,00

Отже, більш ніж у половини хворих 809 (55,22 %) мала місце стадія 2А, тобто хворі, які не мали регіонарних метастазів. Друга за частотою була стадія 3 – хворі, які мали регіонарні метастази – 430 (29,35 %) пацієнтів. Стадія 4 не була рідкістю, хворі з віддаленими метастазами склали 10,44 % (153 пацієнти). Хворі з 1 та 2В стадією зустрічалися рідко – 1,43 % та 3,55 % відповідно.

Після усебічного обстеження усі хворі були проліковані у відділенні, де отримували спеціальне стандартне лікування з урахуванням стадії хвороби, загального стану, ускладнень основного захворювання та конкуруючих супутніх захворювань.

Проте, в даному розділі ми обмежуємося тільки загальними характеристиками хворих і хвороби.

У зв'язку з тим, що в даному дослідженні основна увага приділяється вивченню саме проблеми хворих на РВВС, ми провели поглиблений аналіз розподілу хворих залежно від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході за стадіями міжнародної класифікації TNM та клінічними стадіями (ВООЗ). Тому розподіл хворих на плоскоклітинний РВВС за означеними критеріями хворих відповідно до міжнародної класифікації TNM та угруповання по клінічних стадіях (ВООЗ) наведено в таблиці 2.4. Таким чином, за результатами аналізу, найбільшу частку склали хворі з 2А стадією – 155 пацієнтів (58,49 % від загальної кількості хворих на РВВС), причому хворі із стадією Т3N0M0 переважали порівняно з Т2N0M0 – 95 (35,85 %) проти 60 (22,64 %). Значною виявилася група хворих з клінічною стадією 3, тобто з місцево-поширеним процесом – 75 (28,30 %) хворих, у якій значно переважали хворі із стадією Т3N1M0 – 46 (17,36 %). Чималою була кількість хворих з віддаленими метастазами – 28 (10,57 %) хворих, а значно переважали хворі із стадіями Т3–4N1M1 (22 з 28), тобто пацієнти, які мали, окрім віддалених метастазів, ще й більш поширений первинний процес з регіонарними метастазами. Із 1 та 2В стадіями було всього 7 хворих (відповідно 1, 51 та 1,13 %), такі хворі зустрічалися дуже рідко.

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих на плоскоклітинний РВВС  
по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3)**

Стадія	TNM	Розподіл хворих на плоскоклітинний РВВС					
		по стадіях TNM			по клінічних стадіях (BOO3)		
		n	% від кількості хворих		n	% від кількості хворих	
			PC	РВВС		PC	РВВС
1	T1N0M0	4	0,27	1,51	4	0,27	1,51
2A	T2N0M0	60	4,10	22,64	155	10,58	58,49
	T3N0M0	95	6,48	35,85			
2B	T1N1M0	0	0,00	0,00	3	0,20	1,13
	T2N1M0	3	0,20	1,13			
3	T3N1M0	46	3,14	17,36	75	5,12	28,30
	T4N0M0	15	1,02	5,66			
	T4N1M0	14	0,96	5,28			
4	T1N0M1	0	0,00	0,00	28	1,91	10,57
	T2N0M1	1	0,07	0,38			
	T2N1M1	2	0,14	0,75			
	T3N0M1	2	0,14	0,75			
	T3N1M1	14	0,96	5,28			
	T4N0M1	1	0,07	0,38			
	T4N1M1	8	0,55	3,02			
Всього		265	18,09	100,00	265	18,09	100,00

Відповідний розподіл хворих при плоскоклітинному РСЧВВС, а також раку нижньої частки внутрішньогрудного та абдомінального відділу стравоходу, наведений у таблицях 2.5 та 2.6.

Таблиця 2.5

**Розподіл хворих на плоскоклітинний РСЧВВС  
по стадіях TNM та групування по клінічних стадіях (ВООЗ)**

Стадія	TNM	Розподіл хворих на плоскоклітинний РСЧВВС					
		по стадіях TNM			по клінічних стадіях (ВООЗ)		
		n	% від кількості хворих		n	% від кількості хворих	
			PC	PC с/3		PC	PC с/3
1	T1N0M0	10	0,68	1,25	10	0,68	1,25
2A	T2N0M0	159	10,85	19,80	436	29,76	54,30
	T3N0M0	277	18,91	34,50			
2B	T1N1M0	0	0,00	0,00	27	1,84	3,36
	T2N1M0	27	1,84	3,36			
3	T3N1M0	164	11,19	20,42	243	16,59	30,26
	T4N0M0	34	2,32	4,23			
	T4N1M0	45	3,07	5,60			
4	T1N0M1	0	0,00	0,00	87	5,94	10,83
	T2N0M1	6	0,41	0,75			
	T2N1M1	9	0,61	1,12			
	T3N0M1	11	0,75	1,37			
	T3N1M1	44	3,00	5,48			
	T4N0M1	5	0,34	0,62			
	T4N1M1	12	0,82	1,49			
Всього		803	54,81	100,00	803	54,81	100,00

Таблиця 2.6

**Розподіл хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС по стадіях TNM та  
групування по клінічних стадіях (ВООЗ)**

Стадія	TNM	Розподіл хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС					
		розподіл по стадіях TNM			групування по клінічних стадіях (ВООЗ)		
		n	% від кількості хворих		n	% від кількості хворих	
			PC	PC н/3		PC	PBVC н/3
1	T1N0M0	7	0,48	1,76	7	0,48	1,76
2A	T2N0M0	80	5,46	20,15	218	14,88	54,91
	T3N0M0	138	9,42	34,76			
2B	T1N1M0	2	0,14	0,50	22	1,50	5,54
	T2N1M0	20	1,37	5,04			
3	T3N1M0	88	6,01	22,17	112	7,65	28,21
	T4N0M0	16	1,09	4,03			
	T4N1M0	8	0,55	2,02			
4	T1N0M1	1	0,07	0,25	38	2,59	9,57
	T2N0M1	2	0,14	0,50			
	T2N1M1	2	0,14	0,50			
	T3N0M1	0	0,00	0,00			
	T3N1M1	21	1,43	5,29			
	T4N0M1	3	0,20	0,76			
	T4N1M1	9	0,61	2,27			
Всього		397	27,10	100,00	397	27,10	100,00

При аналізі розподілу хворих на плоскоклітинний РСЧВВС (див. табл. 2.5) картина є практично ідентичною такої при розподілі хворих з плоскоклітинним РВВС. Найбільша частка хворих має 2A стадію, що складає більше половини всіх хворих дослідної групи – 436 хворих із 803 (54,30 %) від усіх хворих на РСЧВВС, де домінує кількість хворих з T3N0M0 над T2N0M0 (277 (34,50 %) проти 159 (19,80 %)).

Друге місце також посідає група хворих з 3 клінічною стадією (243 (30,26 %) хворих, де більш ніж вдвічі більше хворих зі стадією T3N1M0 (164 (20,42 %) хворих, ніж разом хворих з T4N0M0 та T4N1M0 (відповідно 45 (5,60 %) та 34 (4,23 %) хворих). Знову чималою виявилася група хворих з віддаленими метастазами, тобто з 4 клінічною групою – 87 (10,83 %) хворих, де переважали хворі з місцево-поширеним первинним процесом T3N0-1M1 та T4N1M1 – 67 із 87 хворих. Найрідше зустрічалися хворі з 1 та 2В клінічними стадіями – відповідно 10 (1,25 %) та 27 (3,36 %).

При аналізі розподілу хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС отримані дані корелюють з наведеними при інших локалізаціях первинної пухлин у стравоході – більше половини хворих склали хворі з 2 клінічною стадією – 218 (54,91 % від усіх хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС), з переважанням частки хворих з T3N0M0 (138 (34,96 %) над T2N0M0 (80 (20,15 %)). Друге місце посідає група хворих з 3 клінічною стадією (112 (28,21 %) хворих із значним переважанням хворих з T3N1M0 (88 (22,17 %) хворих. Третє місце – хворі з 4 клінічною стадією – 38 (9,57 %), де значно домінують хворі з місцево-поширеним первинним процесом (T3N1M1 та T4N0-1M1) – 31 з 38 хворих. Стадії 1 та 2В знову зустрічалися найрідше – відповідно 7 (1,76 %) та 22 (5,54 %).

Отже, при аналізі розподілу хворих на плоскоклітинний рак стравоходу за клінічними стадіями та стадіями TNM можна стверджувати наступне. Всі 3 групи хворих були достовірно тотожні за розподілом. Все нижченаведене стосується як загальної кількості хворих, так і обраних дослідних груп. Більш ніж у половини хворих була 2А клінічна стадія з переважанням частки хворих з T3N0M0 над T2N0M0. Майже третина всіх хворих мала 3 клінічну стадію, причому значно переважали хворі із стадією T3N1M0. Чималу частку склали хворі з віддаленими метастазами, де, до того ж, переважали хворі з місцево-поширеними первинними процесами. Хворі з 1 та 2В клінічними стадіями зустрічалися значно рідше, ніж інші.

Виходячи з того, що за вказаними критеріями групи були тотожні, їх можна застосовувати для подальшого вивчення.

Дизайн дослідження схематично наведений на рисунку 2.1.

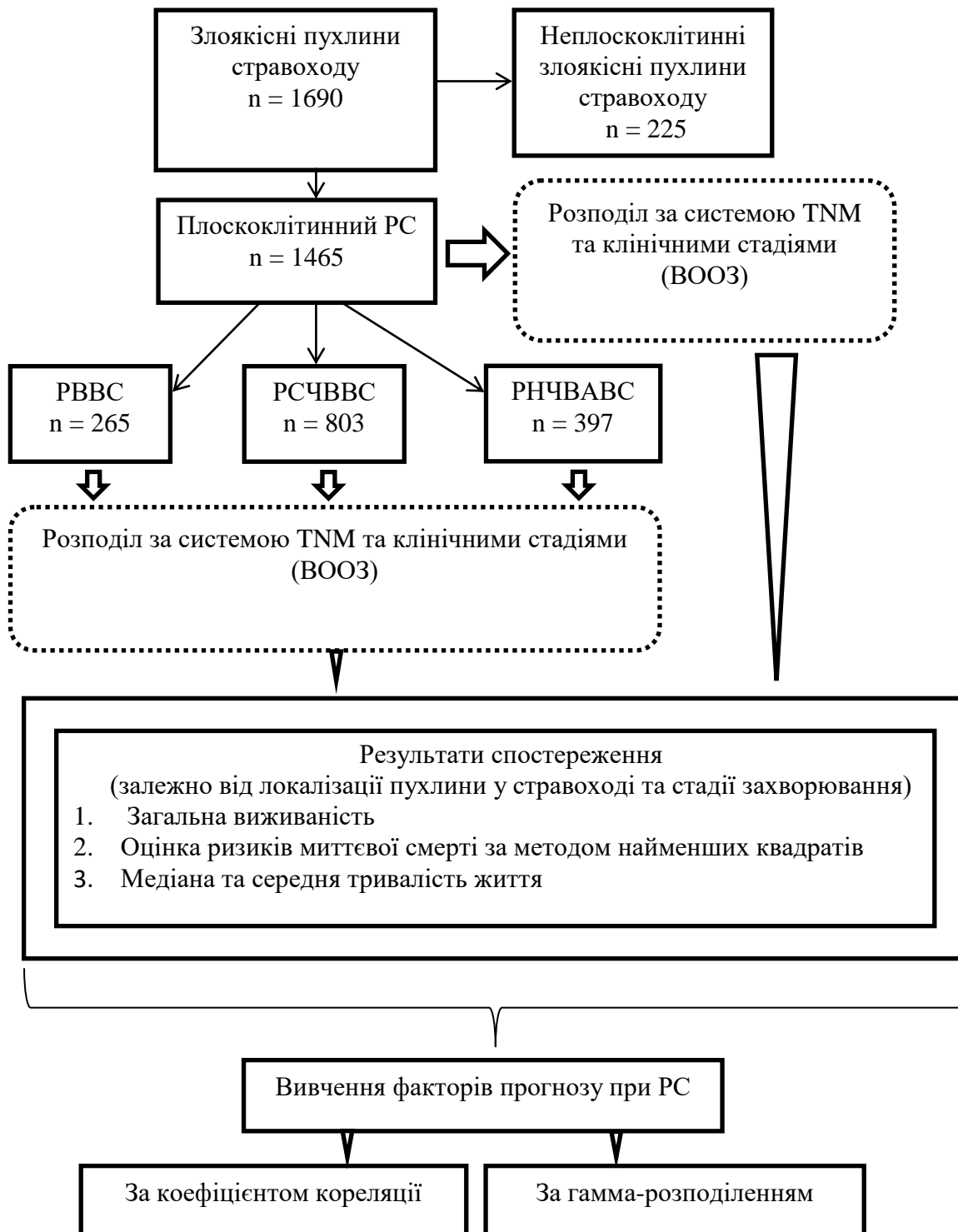


Рис. 2.1. Дизайн дослідження виживаності хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини у стравоході і стадії захворювання та вивчення ролі факторів прогнозу при РС

## 2.2. Вивчення ефективності консервативної терапії хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу

2.2.1. Ефективність самостійної променевої терапії. В основну групу увійшло 80 хворих на РВВС, яким проводилася ПТ як самостійний метод лікування. Всього у групі було 80 хворих, чоловіків – 72 (90,00 %), жінок – 8 (10,00 %), віком від 37 до 85 років, середній вік складав 57,9 років.

У порівняльну групу залучено 348 хворих на РСЧВВС, яким також проводилася ПТ як самостійний метод лікування. Чоловіків – 337 (96,84 %), жінок – 11 (3,16 %), віком від 33 до 87 років, середній вік складав 58,7 років.

Лікування проводилося на апаратах для дистанційної променевої терапії «Рокус» та лінійному прискорювачі «Varian» 5 разів на тиждень, РВД була 2 Гр.

Основна та порівняльна групи для подальшого аналізу результатів лікування були розподілені на 2 підгрупи кожна:

- хворі, які отримали 1 курс ПТ з СВД 30 Гр;
- хворі, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр кожний (30+30 Гр) за описаними методиками.

В основній групі 30 (37,50 %) хворих на РВВС отримали 1 курс ПТ та 50 (62,50 %) хворих – 2 курси ПТ, а в порівняльній групі хворих на РСЧВВС – відповідно 237 (68,10 %) та 111(31,20 %) хворих.

Дизайн дослідження схематично представлено на рисунку 2.2. Оцінені результати лікування хворих:

- загальна виживаність;
- ризик миттєвої смерті за методом найменших квадратів;
- медіана та середня тривалість життя залежно від локалізації первинної пухлини у стравоході;
- кількості курсів дистанційної ПТ.

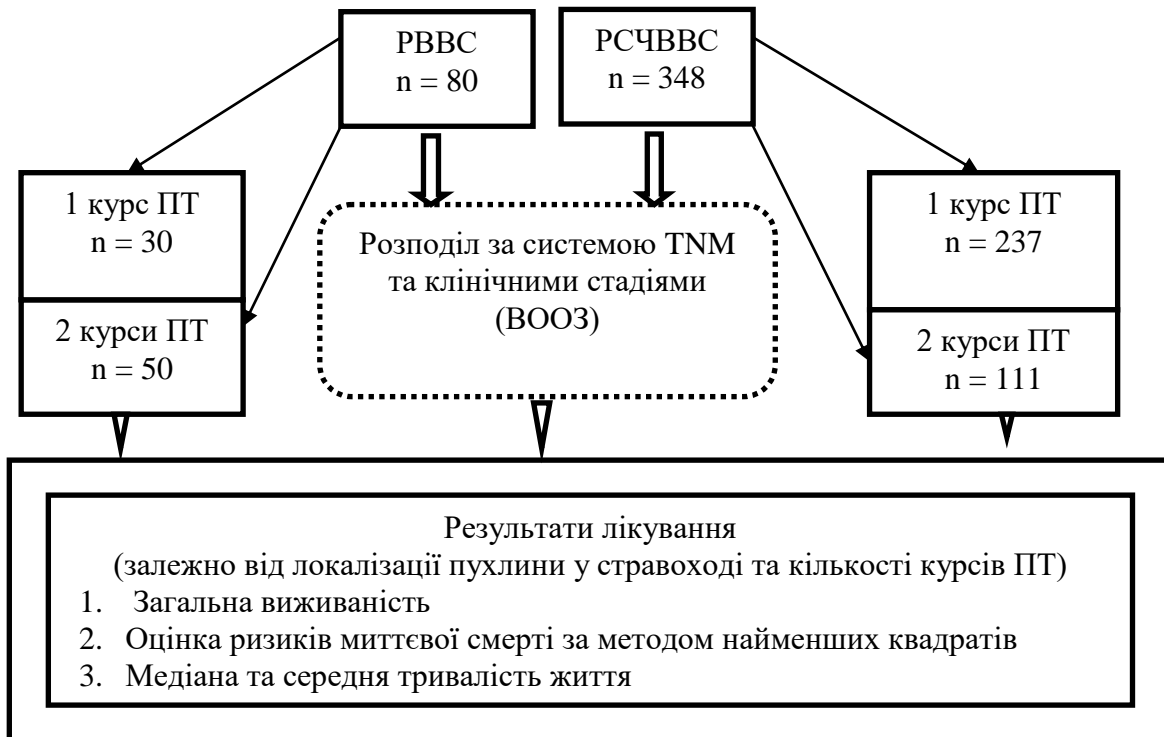


Рис. 2.2. Дизайн дослідження результатів лікування хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини у стравоході та кількості курсів ПТ

2.2.2. Ефективність самостійної радіохіміотерапії. Вивчені та проаналізовані результати консервативного лікування хворих на плоскоклітинний РС верхніх та середніх відділів стравоходу за допомогою самостійної РХТ. В основну групу залучено 129 хворих на RBBC, які отримували самостійну РХТ за означеними методиками. Чоловіків було 112 (86, 82 %), жінок 17 (13,18 %). Вік хворих коливався в межах від 36 до 75 років, середній вік складав 58,6 років. У порівняльну групу увійшли 179 хворих на PCRBBC, яким також проводилася РХТ як самостійний метод лікування. Чоловіків було 173 (96,64 %), жінок 4 (3,46 %). Вік хворих коливався в межах від 42 до 74 років, середній вік складав 57,7 років. Ці хворі були розподілені за клінічною стадією процесу (BOO3) та за системою TNM. Відповідно було 167 хворих, що отримували РХТ з платиновмісною ПХТ, 82 – з таксановмісною ПХТ та 59 – РХТ з ПХТ без застосування таксанів та препаратів платини.

Наступним кроком були вивчені та проаналізовані результати лікування цих хворих.

Після цього були вивчені та проаналізовані результати лікування хворих на РВВС (115 хворих) та РСЧВВС (134 хворих) залежно від ПХТ під час РХТ (платиновмісна або таксановмісна) та шляху введення цитостатиків (системна (внутрішньовенна) або суперселективна (внутрішньоартеріальна)).

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.3.

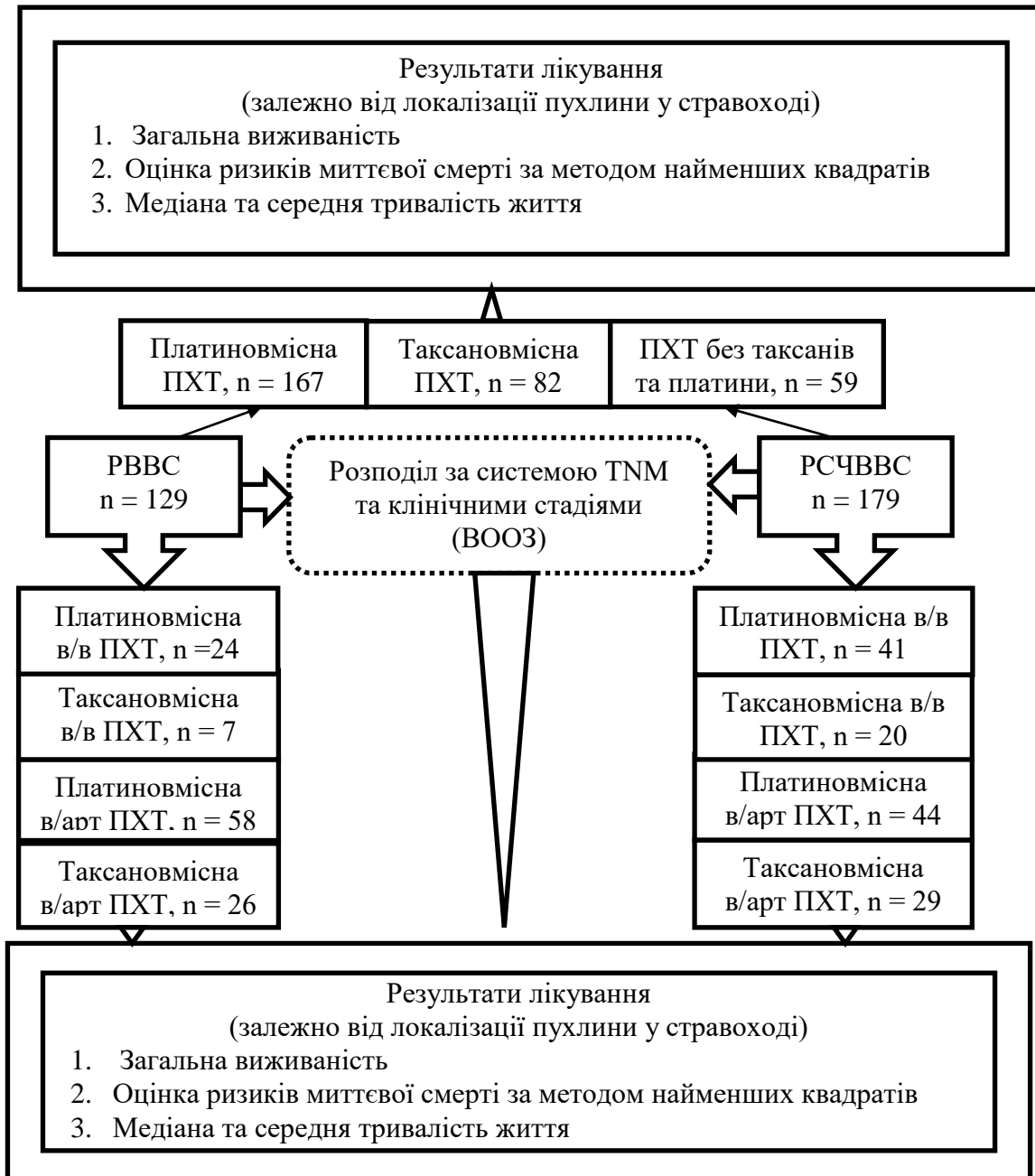


Рис. 2.3. Дизайн дослідження результатів лікування хворих на РС залежно від методики РХТ

З 31 хворого на РВВС, яким проводилася системна ПХТ, 24 отримали платиновмісну та 7 таксановмісну ПХТ; відповідно з 61 хворого на РСЧВВС з системною ПХТ 41 хворий отримав платиновмісну та 20 – таксановмісну ПХТ. У свою чергу з 84 хворих на РВВС з внутрішньоартеріальною ПХТ 58 отримали платиновмісну та 26 – таксановмісну ПХТ; відповідно з 73 хворих на РСЧВВС 44 – платиновмісну та 29 – таксановмісну ПХТ.

### **2.3. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу**

Комплексне лікування за розробленим методом було проведено 44 хворим на злоякісні пухлини верхніх відділів стравоходу. Ці хворі склали основну групу. Жінок було 4 (9,09 %), чоловіків – 40 (90,91 %). Середній вік хворих склав 59,95 років (від 31 до 72 років).

Всі хворі основної групи після необхідного обстеження та за відсутності протипоказів отримували лікування за розробленим методом – 2 курси передопераційної радіохіміотерапії та оперативне втручання.

У порівняльну групу ми відібрали 187 хворих на РСЧВВС, які були прооперовані у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку. Треба наголосити, що ці хворі отримували також комплексне лікування, тобто у передопераційному періоді РХТ, причому ПХТ проводилася селективно за тією самою схемою, що й в основній групі. Жінок було 11 (5,88 %), чоловіків – 176 (94,12 %). Середній вік хворих склав 57,11 років (від 37 до 74 років).

Контрольну групу склали 58 хворих на РВВС, які отримали консервативну РХТ, а саме 2 курси ПТ з СВД по 30 Гр кожний, та внутрішньоартеріальну платиновмісну ПХТ, яка у попередньому дослідженні нами обґрунтована як найбільш оптимальний режим консервативного лікування хворих на РВВС.

Після розподілу хворих основної та порівняльної груп за клінічними стадіями (BOO3) та системою TNM були вивчені та проаналізовані безпосередні та віддалені результати лікування цих хворих.

Окрім того, були порівняні віддалені результати лікування хворих на РВВС за розробленим методом з результатами лікування хворих з РВВС контрольної групи (рис. 2.4).

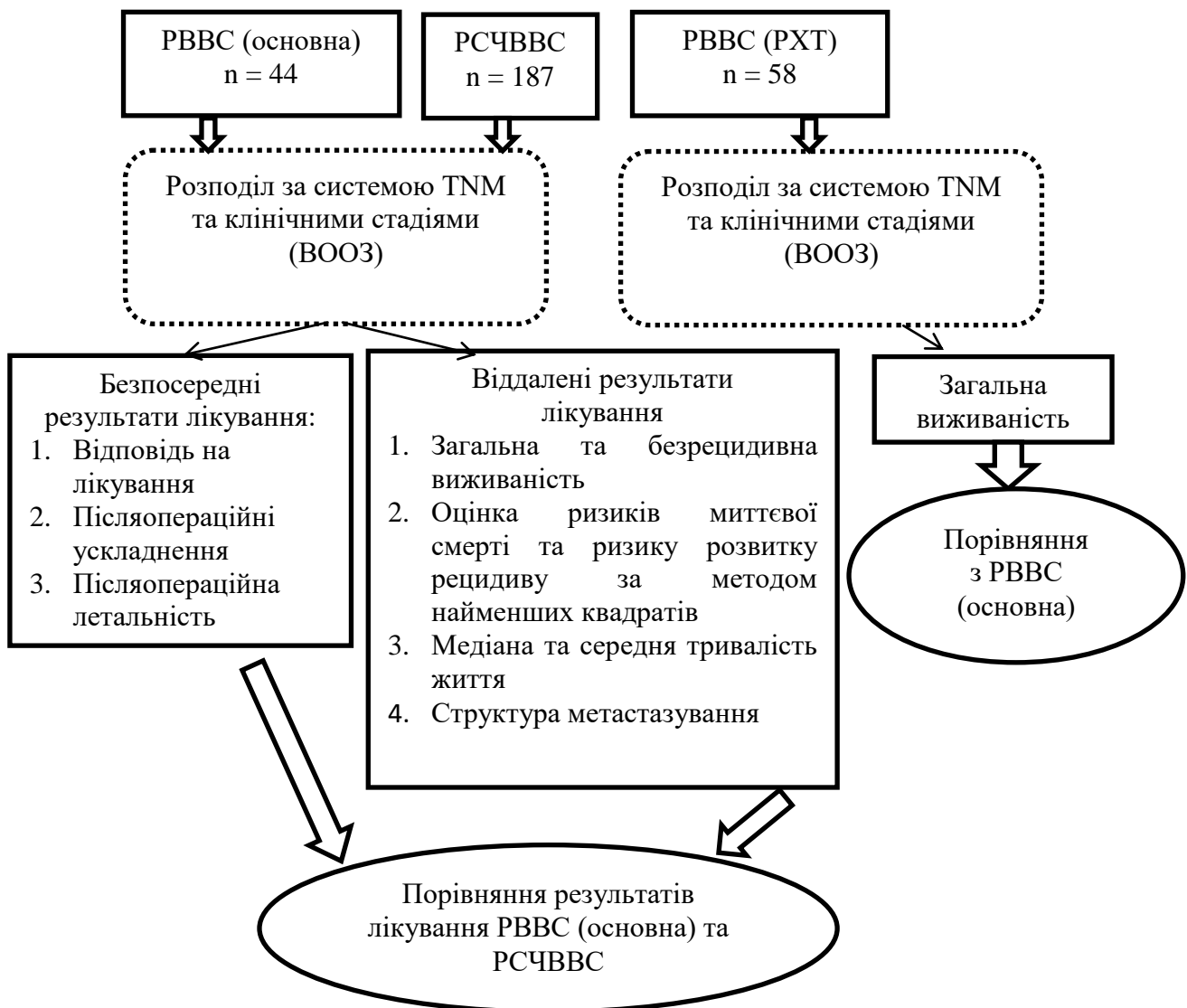


Рис. 2.4. Дизайн дослідження лікування хворих на РВВС за розробленим методом у порівнянні з лікуванням хворих на РСЧВВС та найбільш ефективним консервативним лікуванням хворих на РВВС

#### **2.4. Стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу**

В основну групу увійшло 49 хворих на РВВС, яким були встановлені внутрішньостравохідні стенти. Чоловіків було 45 (91,84 %), жінок 4 (8,16 %). Вік хворих коливався в межах від 40 до 78 років, середній вік складав 59,9 років.

Плоскоклітинний рак стравоходу був підтверджений у 47 (95,92 %) хворих, у 2 (4,08 %) хворих був діагностований недиференційований рак.

У першу порівняльну групу увійшли 73 хворих на РСЧВВС, яким також було виконане стентування. Чоловіків було 69 (94,52 %), жінок 4 (5,48 %), вік хворих коливався в межах від 20 до 82 років, середній вік складав 58,9 років.

У другу порівняльну групу увійшло 53 хворих на РС, яким було накладено стоми з приводу дисфагії та конкуруючої супутньої патології. Чоловіків було 44 (83,02 %), жінок 9 (16,98 %), вік хворих коливався в межах від 38 до 74 років, середній вік складав 59,7 років. За локалізацією первинної пухлини у стравоході: хворих на РВВС було 22 (41,51 %), РСЧВВС – 18 (33,96 %), рак нижніх відділів стравоходу – 13 (24,53 %).

Були вивчені та проаналізовані результати стентування хворих залежно від локалізації первинної пухлини у стравоході та накладення стоми. Крім того, були вивчені та проаналізовані результати стентування хворих з наявністю та відсутністю стравохідної нориці залежно від розташування первинної пухлини у стравоході (рис. 2.5). З 49 хворих на РВВС наявність стравохідної нориці була показом до стентування у 11 хворих, а з 73 хворих на РСЧВВС – відповідно у 21 хворого.

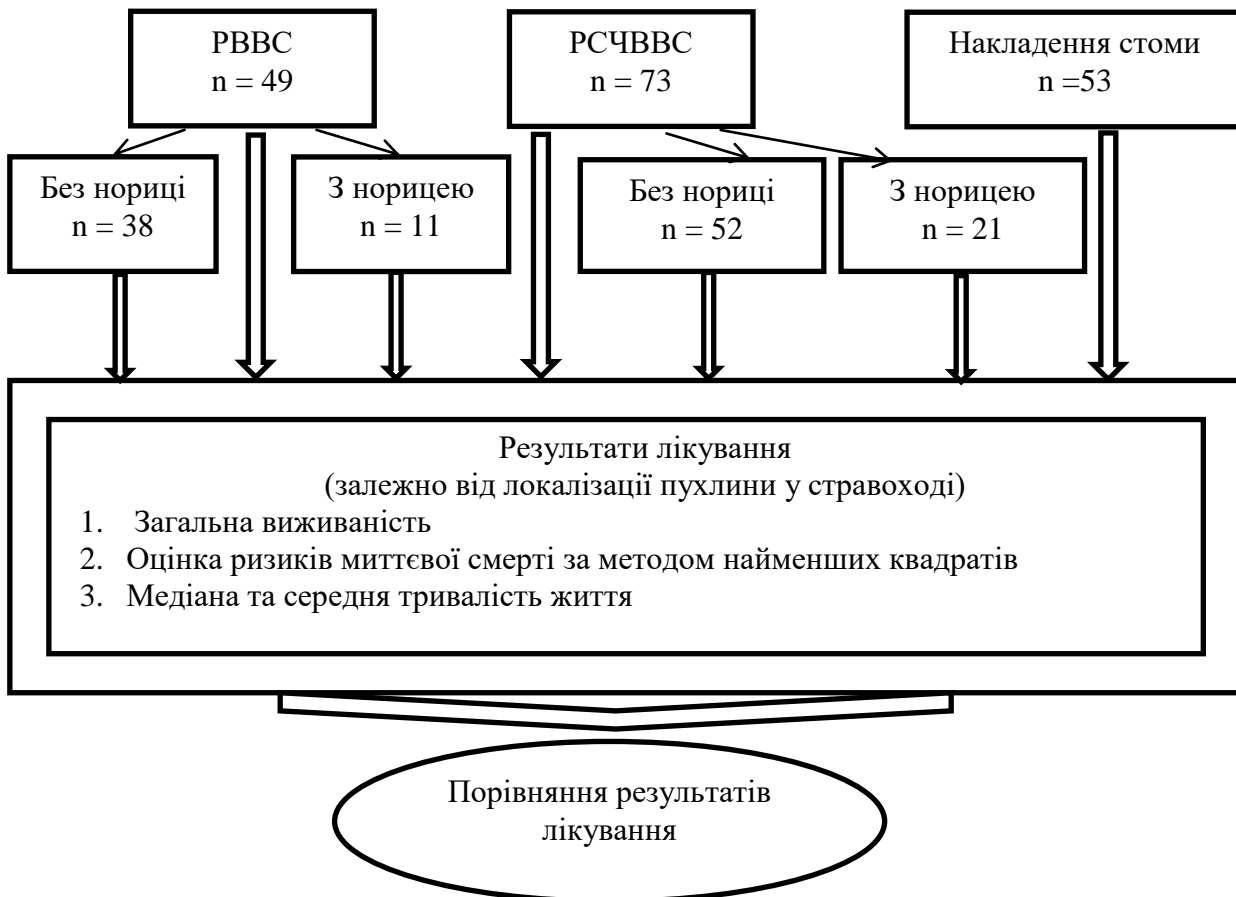


Рис. 2.5. Дизайн дослідження стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу

## 2.5. Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів ERCC1, міРНК-200b та -21 у хворих на рак стравоходу

Були вивчені та проаналізовані показники експресії маркерів ERCC1, міРНК-200b та -21 у пухлинній тканині 50 хворих на РС. Дослідження виконувалося на парафінових блоках гістологічних препаратів операційного матеріалу хворих, які отримували комплексне лікування. З самого початку були відібрані 25 хворих, які померли унаслідок продовження хвороби протягом першого року спостереження після лікування, та 25 хворих, які відповідно прожили більше року без ознак продовження хвороби.

Для імуногістохімічного дослідження експресії ERCC1 в клітинах операційного матеріалу хворих на РС застосовували стандартний стрептавідин-біотин-пероксидазний метод.

Для виявлення антигенів у пухлинних клітинах хворих на РС використовували антитіла до ERCC1 (DakoCytomation, Denmark).

Для дослідження експресії мікроРНК на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки) було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

Були вивчені та проаналізовані показники експресії означених маркерів залежно від клініко-патологічних характеристик РС, а саме: клінічної стадії (ВООЗ), розміру первинної пухлини (Т за TNM), наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (N за TNM). Окрім того, показники експресії були проаналізовані з урахуванням від тривалості життя хворих після лікування. Показники експресії ERCC1 були проаналізовані за рівнем експресії, а на тлі дослідження показників суміжної експресії мікроРНК були сформовані довірчі інтервали. Дизайн дослідження схематично представлений на рисунку 2.6.

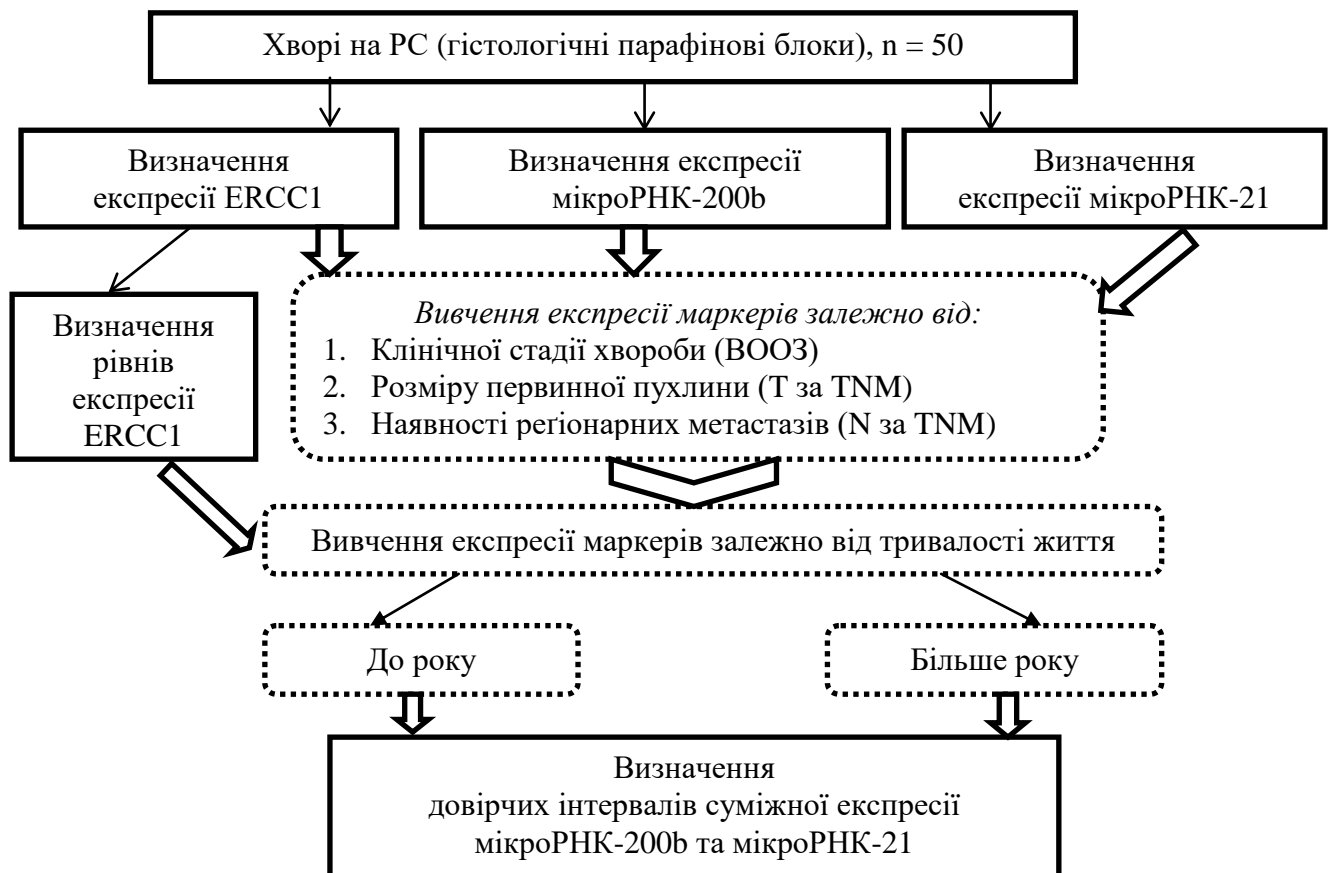


Рис. 2.6. Дизайн дослідження ролі показників медико-біологічних маркерів ERCC1, мікроРНК-200b та -21 у хворих на РС

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою математичної програми статистики Prizm 4.0. Були використані наступні статистичні методи: стандартний описовий, параметричний і непараметричний. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ). За критичний рівень статистичної значимості приймали  $p=0,05$ .

Довірчий інтервал для прогнозування виживаності пацієнтів з РС за рівнем експресії мікроРНК було сформовано на основі графічного методу. Точність визначали на основі наявних даних досліджуваної вибірки. Кількість проб, які потрапили в довірчий інтервал, приймали за 100 %. Відсоток проб, які мали відмінне значення від основного масиву, визначали точність прогнозу.

## **2.6. Методи статистичного аналізу факторів прогнозу**

Визначення статистичних характеристик хворих із патологією РС проводили популяційно-аналітичним методом із створенням комп'ютерного реєстру (бази даних) хворих, шляхом опрацювання історій хвороб та клінічних спостережень, а також інших форм статистичної звітності. Обробку отриманих баз даних проводили методами варіаційної статистики за критеріями W. Gosset (Student) та R. Fisher, з використанням програмних пакетів Excel® XP build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft®), Statistica 6.0 (Statsoft® Inc), Primer of Biostatistics v.3.0. Оцінювали нормальність розподілу даних у групах (з допомогою критерію Шапіро-Вілкса): за умови нормальності розподілу – дані подавали як  $M \pm \sigma$ , при негаусівському розподілі – як медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квантилі].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета Microsoft® Excel 97 для ЕОМ типу ІВМ РС. При цьому розраховували значення середнього арифметичного ( $X$ ), середнього квадратичного співвідношення ( $\delta$ ), середньоквадратичної (стандартної) похибки середнього арифметичного ( $m$ ), довірчого інтервалу (ДІ) істинного середнього в досліджуваній вибірці з вірогідністю 95 % ( $p = 0,05$ ).

Достовірність відмінностей між отриманими показниками оцінювали за t-критерієм Стюдента ( $p \leq 0,05$ ). Проведено оцінку факторів ризику виникнення визначеної патології за допомогою відношення шансів.

Ми вивчали функцію, яка описує ймовірність смерті пацієнта (настання критичного стану, наприклад, після операції або певного етапу лікування). У промисловості використовується термін ймовірність відмови і, відповідно, інтенсивність відмови. Ця функція називається функцією ризику (функцією миттєвого ризику) в медико-біологічних, актуарних та соціальних дослідженнях (формула 2.1):

$$h(t) = f(t)/(1-F(t)), \quad (2.1)$$

де  $h(t)$  – функція ризику (від часу  $t$ );

$f(t)$  і  $F(t)$  – щільність і функція розподілу відповідно;

$1-F(t)$  – функція надійності, інакше, ймовірність того, що пацієнт проживе  $t$  днів після операції або проведення певного етапу лікування, наприклад, інтенсивної терапії.

Як правило, функція миттєвого ризику залежить від низки факторів (наприклад віку, статі пацієнта), вплив яких потрібно оцінити на основі зібраних даних. Відомою закономірністю, наприклад, є залежність функції виживання новонародженого від ваги.

У якості статистичного інструменту досліджень нами був обраний коефіцієнт кореляції, що дає кількісне вираження ступеня кореляції між окремими ознаками в межах генеральної сукупності [57]. Коефіцієнт кореляції обчислювали за формулою 2.2:

$$\rho = \frac{\sigma^{2xy}}{\sigma_x \sigma_y}, \quad (2.2)$$

де  $\sigma^{2xy}$  – коваріація;

$\sigma_x$  і  $\sigma_y$  – дисперсія ознак.

Коефіцієнт кореляції не може перебільшувати по абсолютній величині одиницю, тобто він може приймати значення лише в межах від -1 до +1. Якщо  $\rho = +1$ , то має місце повна позитивна кореляція, а якщо  $\rho = -1$ , – повна негативна кореляція. Якщо ж  $\rho = 0$ , то кореляція відсутня.

Ми обчислювали коефіцієнт кореляції послідовно для окремих пар ознак. Кожна пара ознак складалася з однієї обов'язкової ознаки – тривалість життя хворих (у місяцях) – і з однієї досліджуваної (стать хворих, вік, локалізація пухлини, ступінь її диференціювання і т. ін.), вплив якої на тривалість життя ми припускали.

Другим статистичним інструментом ми обрали вивчення гамма-розподілення, що використовується для оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки, вимірної кількісно.

Таким чином, проведення дослідження за схарактеризованими методичними підходами та використаними методами забезпечило репрезентативність отриманих результатів і досягнення означеної мети наукового дослідження.

**Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [19, 22, 27, 53, 56, 294]:**

– Методика проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку стравоходу / С. І. Кіркільевський, Р. І. Фридель, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 55–65.

– Сучасні підходи до неоад`ювантної терапії хворих на рак стравоходу / С. І. Кіркільевський, Р. І. Фридель, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 3 (19). – С. 18–22.

– Methods of stent placement in patients with upper-third and middle-third esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krahmalyov, R. I. Frydel, O. Y. Dobrzhanskyi // J. Education, Health and Sport. – 2019. – V. 9, № 11. – P. 76–99.

– Стентирование пищевода / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук, А. В. Лукашенко, Ю. Н. Кондрацкий, П. С. Крахмалев, Т. Н. Чернобай, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 700–716.

– Комбинированное лечение рака верхней части внутригрудного отдела пищевода / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, С. Н. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С.Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, Р.И. Фридель // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду), 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 48.

– Крахмальов П. С. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / П. С. Крахмальов // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали VIII Міжнар. мед. конгресу, 17–19 квітня 2019. – Київ, 2019. – С. 118–119.

**РОЗДІЛ 3**  
**АНАЛІЗ ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ ЗАЛЕЖНО**  
**ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ. ПРОГНОСТИЧНІ**  
**ФАКТОРИ**

**3.1. Виживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини**

Нам здалося доречним оцінити та проаналізувати загальну виживаність хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини на основі аналізу саме вищенаведених груп хворих, які лікувалися у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку. Це дослідження, наразі, є оригінальним, та, на нашу думку, дасть можливість більш чітко визначити групи спостережень та порівняння у подальшому дослідженні. У таблиці 3.1 узагальнена виживаність хворих залежно від локалізації первинної пухлини.

*Таблиця 3.1*

**Виживаність хворих на плоскоклітинний РС**  
**залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, років	Рівень локалізації первинної пухлини		
	РВВС, n=265	РСЧВВС, n=803	РНЧВАВС, n=397
1	47,76 ± 3,12	48,91 ± 5,79	58,32 ± 2,52
2	20,47 ± 2,60	23,68 ± 4,34	30,89 ± 2,45
3	15,82 ± 2,39	13,90 ± 1,61	21,67 ± 2,22
4	13,14 ± 2,27	11,45 ± 1,78	17,11 ± 2,06
5	10,57 ± 2,16	9,24 ± 0,82	15,36 ± 1,99
6	9,79 ± 2,13	8,37 ± 0,48	13,86 ± 1,93
7	8,86 ± 2,12	7,90 ± 0,56	11,83 ± 1,85
8	8,30 ± 2,13	7,38 ± 1,70	11,60 ± 1,84
9	7,03 ± 2,15	6,02 ± 1,90	9,08 ± 1,75
10	5,62 ± 2,13	4,78 ± 0,33	7,32 ± 1,68

Також виживаність хворих залежно від локалізації первинної пухлини проілюстровано на рисунку 3.1.

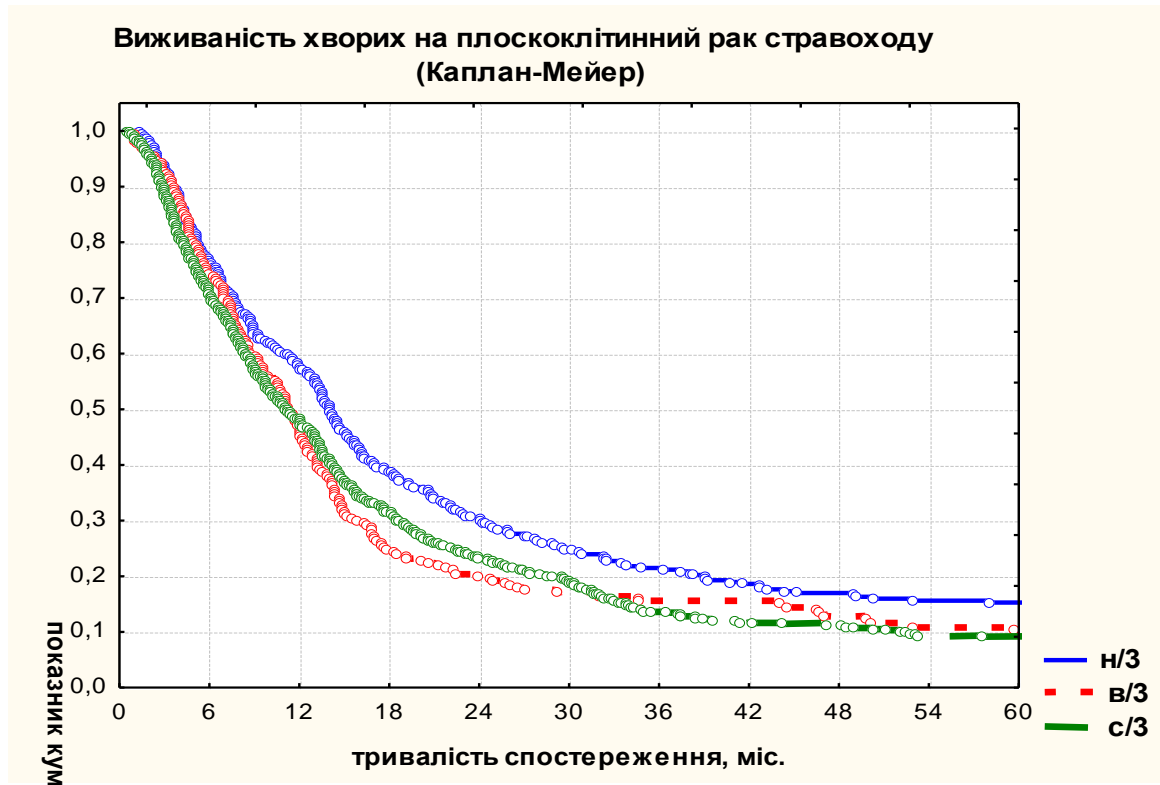


Рис. 3.1. Вживаність хворих на плоскоклітинний рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: н/3 – хворі на РНЧВАВС; в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

При оцінці розбіжностей виявлено –  $\chi^2 = 12,04501$ ,  $p = 0,00243$  ( $p < 0,05$ ), отже розбіжності достовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами можна стверджувати, що виживаність хворих на РНЧВАВС була достовірно кращою, ніж хворих на РВВС ( $p = 0,01326$ , тобто  $p < 0,05$ ) та РСЧВВС ( $p = 0,00057$ ;  $p < 0,05$ ). Але при порівнянні виживаності хворих на РВВС та РСЧВВС статистичні розбіжності недостовірні ( $p = 0,87895$ ;  $p > 0,05$ ). Відповідно, на основі отриманих даних можна стверджувати, що достовірно краща виживаність у хворих на РНЧВАВС, ніж при інших локалізаціях первинної пухлини у стравоході. Це підтверджує вивчення медіани та середньої тривалості життя (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Медіана та середня тривалість життя хворих на РС  
залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	10,62	19,15
РСЧВВС	9,90	18,51
РНЧВАВС	13,02	25,00
Разом	10,62	20,39

Часто є корисним розглядати функцію, яка описує ймовірність смерті пацієнта (настання критичного стану, наприклад, після операції або певного етапу лікування). У промисловості використовується термін ймовірність відмови  $i$ , відповідно, інтенсивність відмови. Ця функція називається функцією ризику (функцією миттєвого ризику) в медико-біологічних, актуарних та соціальних дослідженнях (формула 3.1):

$$h(t) = f(t)/(1-F(t)), \quad (3.1)$$

де  $h(t)$  – функція ризику (від часу  $t$ );

$f(t)$  і  $F(t)$  – щільність і функція розподілу відповідно;

$1-F(t)$  – функція надійності, інакше, ймовірність того, що пацієнт проживе  $t$  днів після операції або проведення певного етапу лікування, наприклад, інтенсивної терапії.

Як правило, функція миттєвого ризику залежить від низки факторів (наприклад віку, статі пацієнта), вплив яких потрібно оцінити на основі зібраних даних. Відомою закономірністю, наприклад, є залежність функції виживання новонародженого від ваги.

У контексті даного дослідження нам здалося доречним оцінити ризику смерті пацієнтів залежно від рівня локалізації пухлини за допомогою статистичного методу найменших квадратів.

Як схематично зображено на рисунку 3.2, найвищий ризик смерті хворого на РВВС упродовж першого року спостереження, потім різко знижується впродовж другого року. Протягом 3 та 4 року спостереження він залишається постійним, але упродовж 5 року знижується до мінімуму, і залишається таким до 8 року спостереження. Починаючи з 8 року спостереження ризик смерті хворих на РВВС, які залишилися живими до цього часу, починає повільно зростати та досягає максимуму після 20 років спостереження, що, за нашим припущенням, пояснюється ймовірністю смерті пацієнта з інших причин, не пов'язаних з прогресуванням основного процесу.

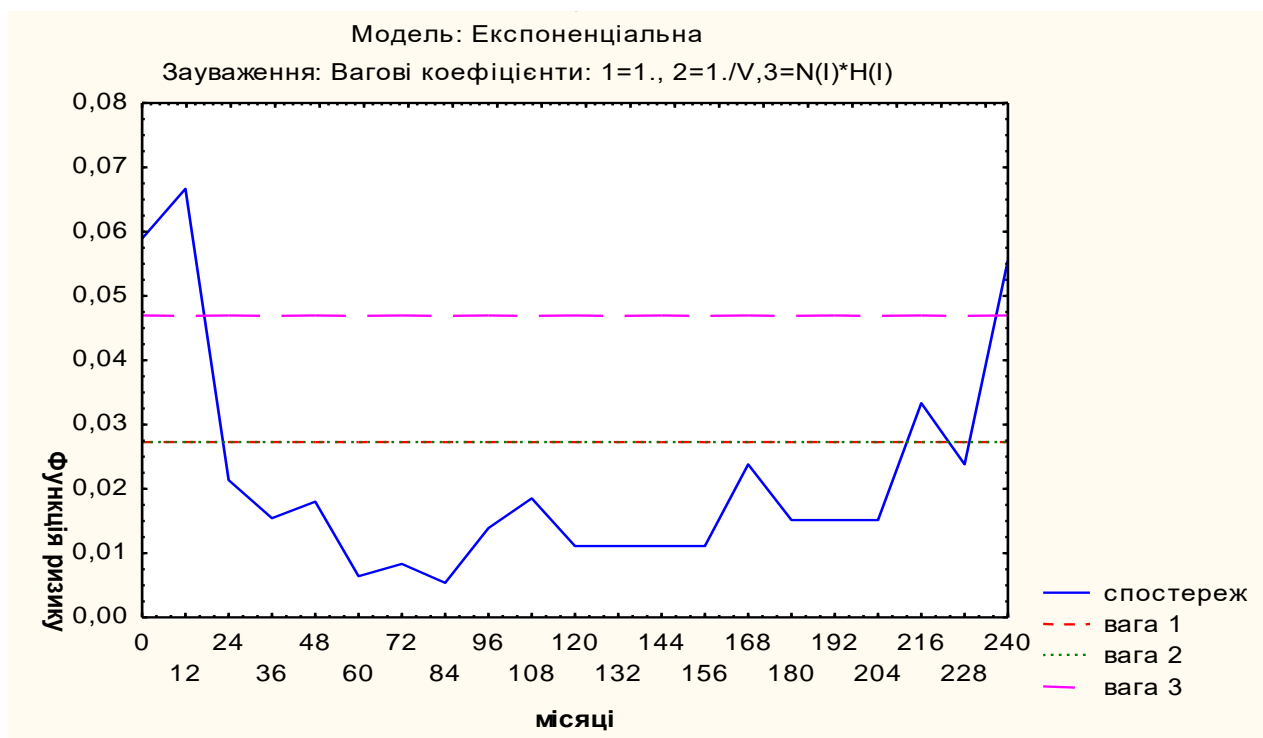


Рис. 3.2. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РВВС: МНК – метод найменших квадратів

Виходячи з даних щодо оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС, що схематично наведеної на рисунку 3.3, можна стверджувати наступне. Ризик смерті хворих на плоскоклітинний РСЧВВС прогресивно зростає упродовж 1 року спостереження та різко знижується протягом 2 та 3 років, залишається постійним упродовж 4 року спостереження та зменшується до мінімуму з 4 до

7 року. З 8 до 10 року ризик смерті хворих зростає, але незначно, але перед 11 роком спостереження він знов знижується до мінімуму. Потім до 20 року він починає повільно зростати, як і при РВВС, що, на нашу думку, також більш пов'язане з ризиком смерті з інших причин.

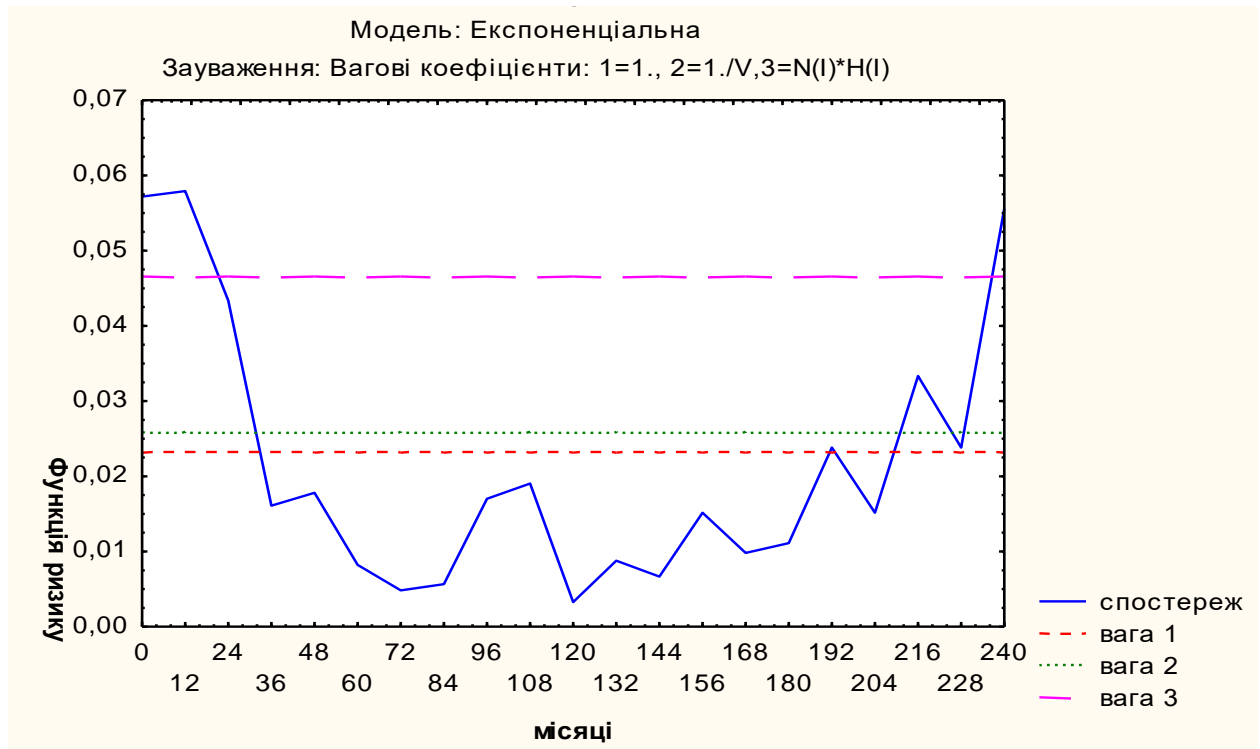


Рис. 3.3. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний рак РЧВВС: МНК – метод найменших квадратів

При оцінці ризику смерті хворих на плоскоклітинний РЧВВС (рис. 3.4) ризик смерті зростає протягом першого року спостереження та сягає максимуму. Після цього він починає різко знижуватися до початку 5 року спостереження та лишається відносно постійним протягом 5 та 6 років, упродовж 7 року спостереження він знов знижується і досягає найменшого значення перед 8 роком. Ризик смерті незначно збільшується протягом 8 та 9 років, але через 10 років спостереження він знов сягає майже мінімальних значень. Як і при вищенаведених даних щодо інших локалізацій первинної пухлини, знов починається повільне зростання ризику, що ми також пов'язуємо зі зростанням ризику смерті не від основного захворювання.

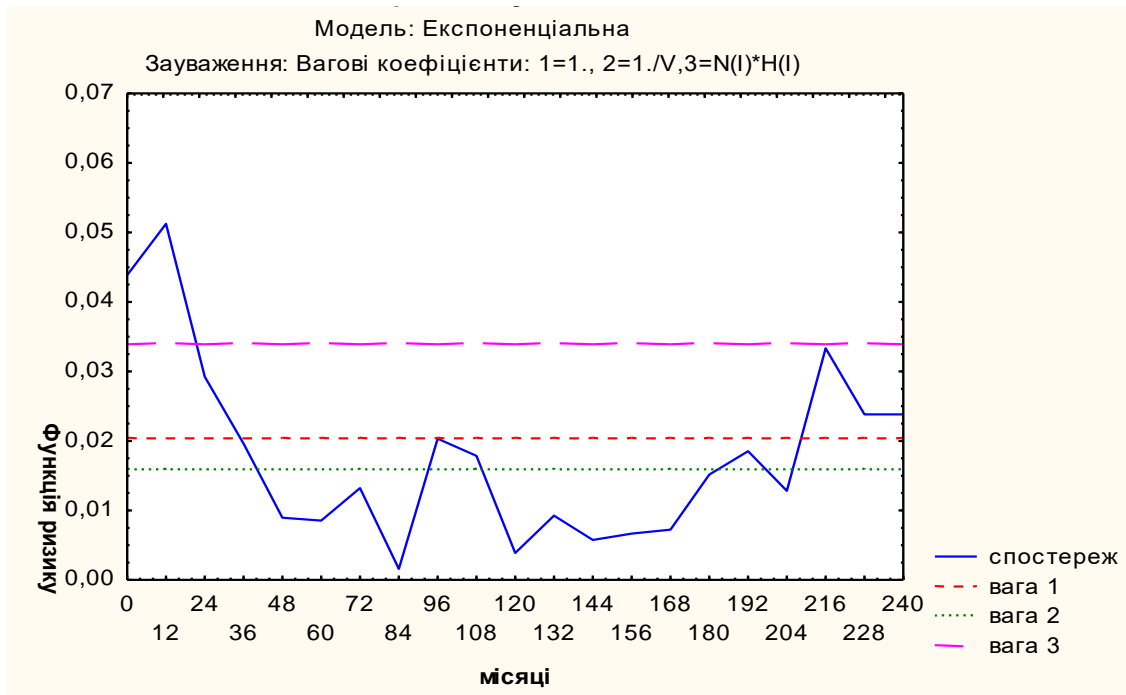


Рис. 3.4. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС: МНК – метод найменших квадратів

Виходячи з отриманих даних закономірно впливає необхідність більш детального аналізу виживаності хворих не тільки залежно від локалізації пухлини, але й залежно від поширеності процесу. При формуванні груп дослідження ми виходили з питомої ваги різних груп хворих залежно від клінічної стадії (ВООЗ) та відповідних факторів, що можна об'єднати при подальшому дослідженні (див. табл. 2.3).

Отже, першу групу склали хворі 1–2А стадії, тобто хворі, що не мали регіонарних метастазів. Хворих з 1 стадією було мало – 21 (1,43 % від загальної кількості хворих), тобто для статистичного аналізу така кількість хворих є малоінформативною. Зате кількість хворих з 2А стадією була найбільша – 809 (55,22 % від загальної кількості хворих).

Другу групу склали хворі з 2В та 3 стадіями, тобто хворі, які мали місцево-поширений процес – регіонарні метастази або проростання первинною пухлиною суміжних органів та тканин. Знов таки, з 2В стадією було лише 52 хворих (3,55 % від загальної кількості хворих) проти 430 (29,35 % від загальної кількості хворих).

Третю групу склали хворі, які мали 4 клінічну стадію, тобто хворі з віддаленими метастазами, незалежно від рівня розповсюдження первинної пухлини. Питома вага цієї групи у дослідженні є вагомою – 153 пацієнти (10,44 % від загальної кількості хворих).

Нижче наведений аналіз виживаності хворих на плоскоклітинний РС 1–2А стадій залежно від локалізації первинної пухлин (табл. 3.3, рис. 3.5).

Таблиця 3.3

**Виживаність хворих на плоскоклітинний РС 1–2А клінічних стадій (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, років	Рівень локалізації первинної пухлини		
	РВВС	РСЧВВС	РНЧВАВС
1	54,34 ± 3,99	56,96 ± 2,38	66,13 ± 3,22
2	22,14 ± 3,38	29,77 ± 2,24	38,07 ± 3,40
3	16,69 ± 3,05	19,01 ± 1,96	29,27 ± 3,21
4	13,06 ± 2,79	16,67 ± 1,89	23,74 ± 3,04
5	9,80 ± 2,52	13,40 ± 1,78	21,40 ± 2,96
6	9,31 ± 2,49	12,69 ± 1,75	19,51 ± 2,89
7	8,21 ± 2,43	11,91 ± 1,73	16,03 ± 2,76
8	7,53 ± 2,41	11,04 ± 1,71	15,64 ± 2,75
9	6,77 ± 2,39	8,74 ± 1,63	13,80 ± 2,72
10	5,42 ± 2,26	6,62 ± 1,54	11,67 ± 2,68

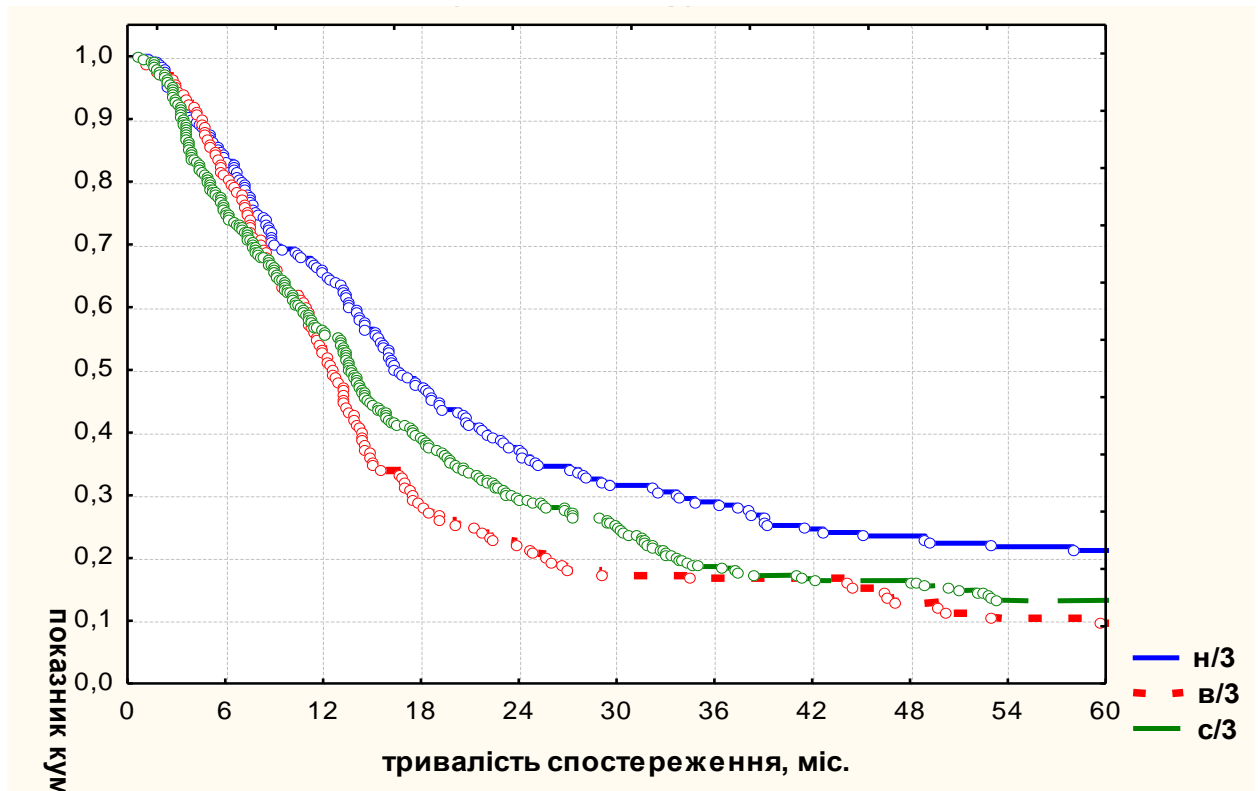


Рис 3.5. Виживаність хворих на плоскоклітинний РС 1–2А клінічних стадій (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: н/3 – хворі на РНЧВАВС; в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

При оцінці розбіжностей виявлено –  $\chi^2 = 9,436341$ ;  $p = 0,00894$  ( $p < 0,05$ ), отже розбіжності достовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами, також, як при вищенаведеному аналізі загальної виживаності, можна стверджувати, що виживаність хворих на РНЧВАВС 1–2А стадій була достовірно кращою, ніж у хворих на РВВС ( $p = 0,00280$ , тобто  $p < 0,05$ ) та РСЧВВС ( $p = 0,00640$ ;  $p < 0,05$ ). Але при порівнянні виживаності хворих на РВВС та РСЧВВС 1–2А стадій статистичні розбіжності недостовірні ( $p = 0,32320$ ;  $p > 0,05$ ). Відповідно, на основі отриманих даних можна стверджувати, що достовірно краща виживаність у хворих на РНЧВАВС 1–2А стадій. Це також підтверджує вивчення медіани та середньої тривалості життя (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на РС 1–2А клінічних стадій (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	12,00	23,11
РСЧВВС	13,15	23,64
РНЧВАВС	15,44	31,07
Разом	13,26	25,56

Також оцінені ризики смерті хворих на плоскоклітинний РС 1–2А клінічних стадій залежно від локалізації пухлини методом найменших квадратів (рис. 3.6–3.8).

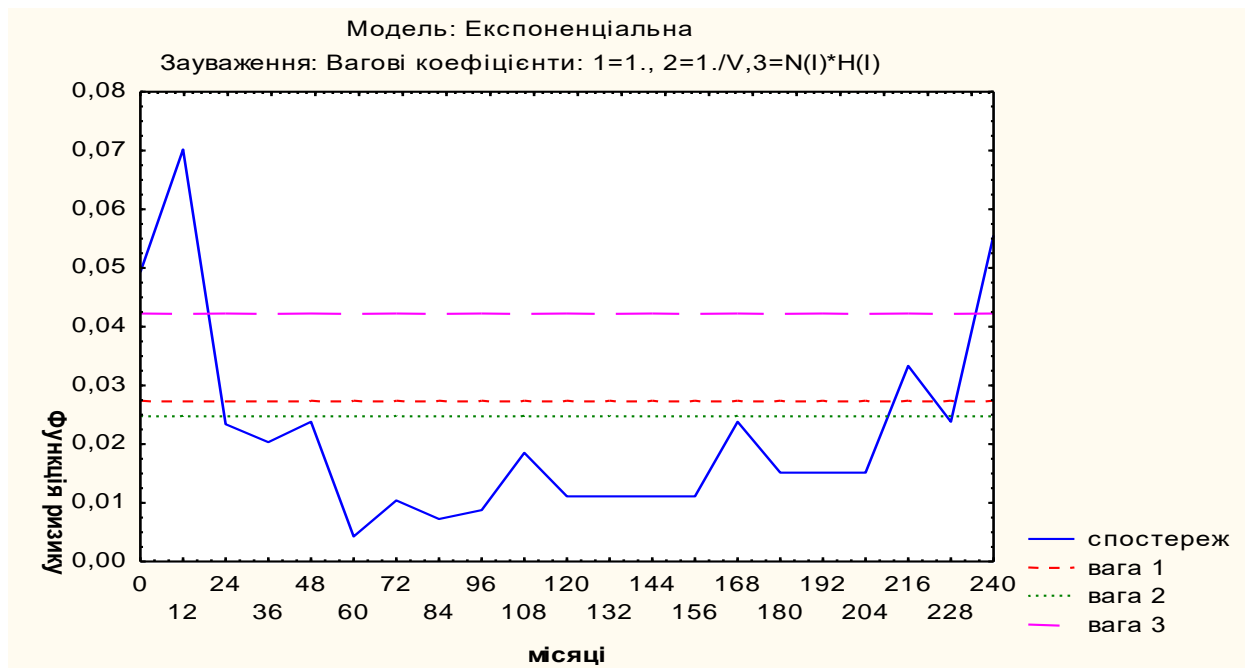


Рис. 3.6. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РВВС 1–2А стадій: МНК – метод найменших квадратів

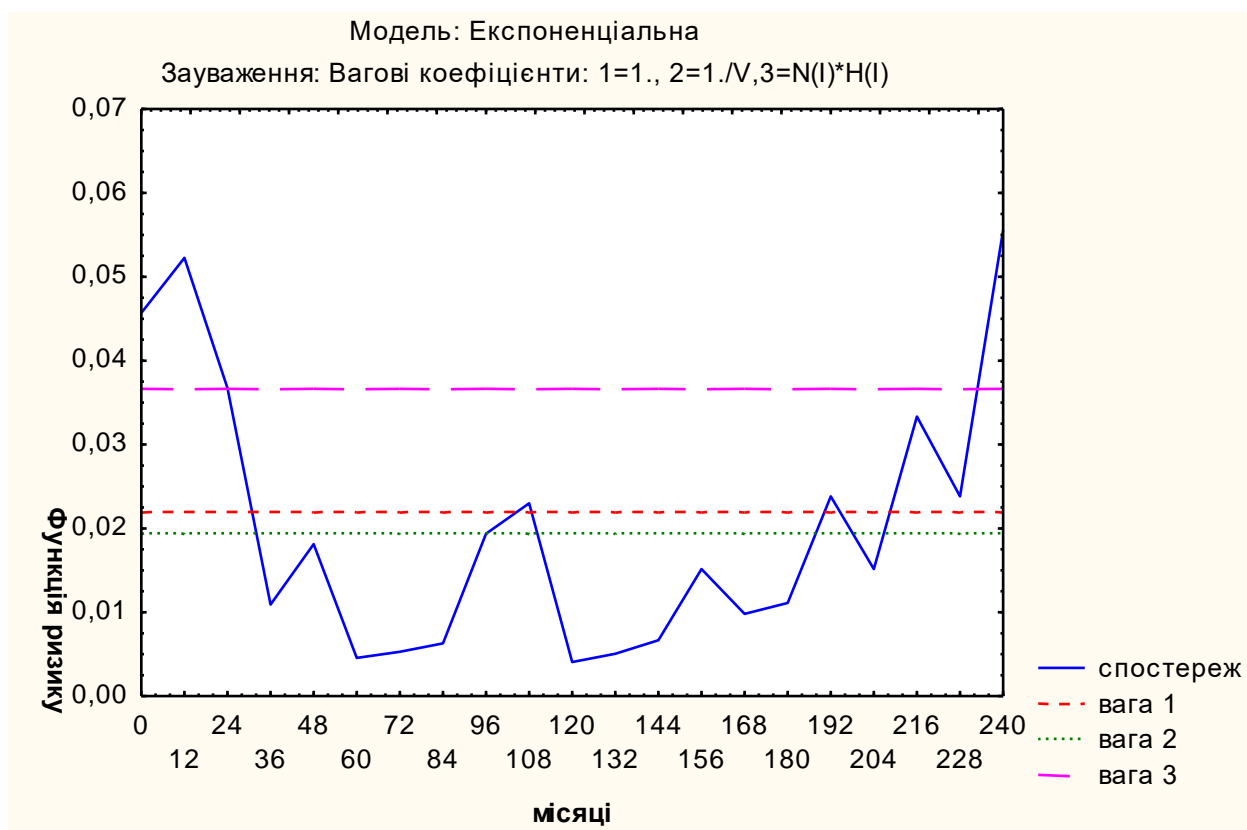


Рис. 3.7. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РСЧВВС 1–2А стадій: МНК – метод найменших квадратів

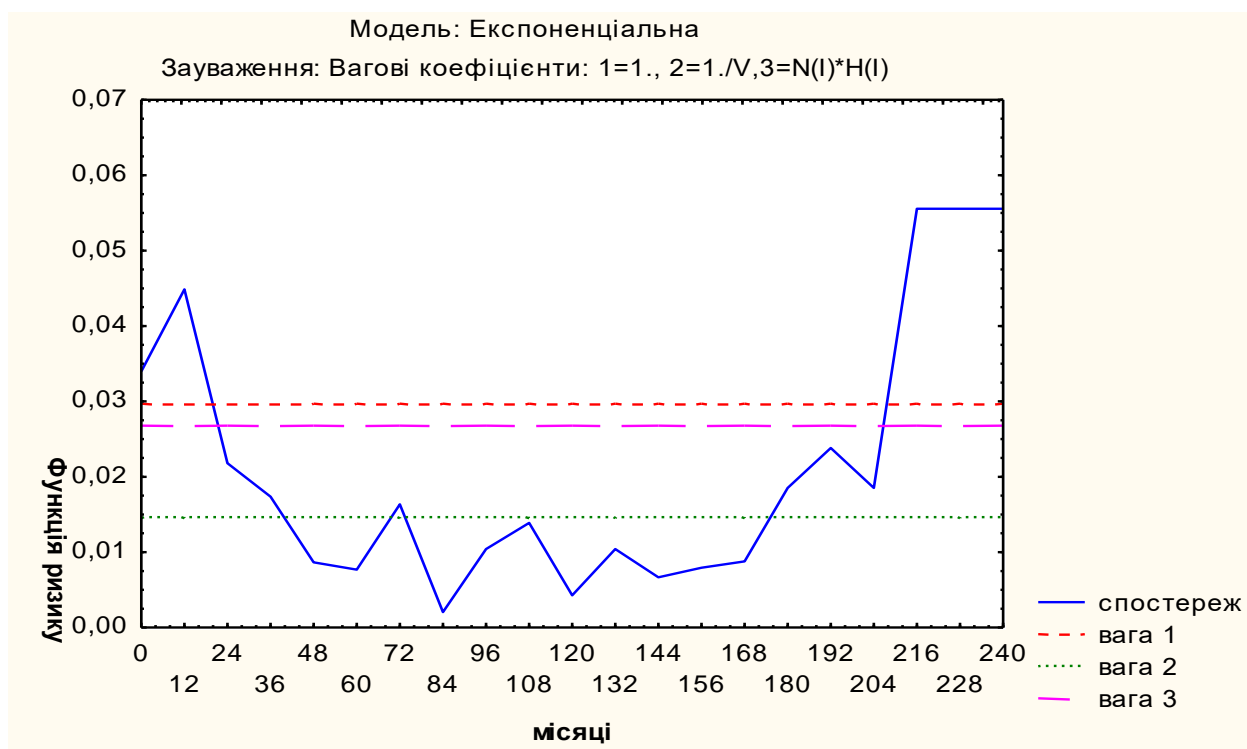


Рис. 3.8. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС 1–2А стадій: МНК – метод найменших квадратів

Як і при вивченні ризику смерті хворих на РВВС незалежно від стадії (див. рис. 3.2), ризик смерті хворих на РВВС (див. рис. 3.6) 1–2А стадій зростає та сягає максимуму упродовж першого року спостереження, після чого він різко знижується упродовж 2 року спостереження та залишається відносно постійним протягом 3 та 4 років, а сягає мінімальних значень через 5 років спостереження. Потім триває уповільнене зростання ризику смерті – від року до року, та сягає максимуму через 20 років спостереження.

Ризик смерті хворих на плоскоклітинний РСЧВВС 1–2А стадій також зростає до максимуму протягом 1 року спостереження, потім різко знижується в наступні два роки а знижується до мінімуму протягом 5 року спостереження, незначно зростає упродовж 8 та 9 років, після чого через 10 років спостереження знов сягає мінімуму. Починаючи з 11 року йде уповільнене зростання, що сягає максимуму через 20 років спостереження (на нашу думку, з інших причин, як вже зазначалося).

Інша картина спостерігається при вивченні ризику смерті хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС 1–2А стадій.

Окрім очікуваного підвищення через 1 рік, він знижується до 5 року спостереження та залишається відносно постійним (із незначними коливаннями) до 13 року, сягаючи при цьому найменших значень через 7 та 10 років спостереження. З 13 року ризик смертності зростає, досягаючи максимуму з 19 року.

Нижче наведений аналіз виживаності хворих на плоскоклітинний РС 2В–3 стадій залежно від локалізації первинної пухлини (табл. 3.5, рис. 3.9).

Таблиця 3.5

**Вживаність хворих на плоскоклітинний РС 2В–3 клінічних стадій (ВООЗ)  
залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, років	Рівень локалізації первинної пухлини		
	РВВС	РСЧВВС	РНЧВАВС
1	41,89 ± 5,74	43,52 ± 3,08	57,36 ± 4,35
2	18,89 ± 4,87	19,10 ± 2,57	26,48 ± 4,08
3	14,69 ± 4,61	8,81 ± 1,93	14,26 ± 3,39
4	13,22 ± 4,59	5,17 ± 1,61	10,03 ± 2,97
5	11,34 ± 4,65	4,31 ± 1,55	8,85 ± 2,85
6	6,80 ± 4,48	2,58 ± 1,33	7,59 ± 2,71
7	3,40 ± 4,07	2,15 ± 1,24	6,96 ± 2,63
8	1,70 ± 2,65	1,79 ± 1,13	6,38 ± 2,53
9	1,70 ± 2,65	1,49 ± 1,02	3,19 ± 1,82
10	1,70 ± 2,65	1,25 ± 0,91	1,91 ± 1,47

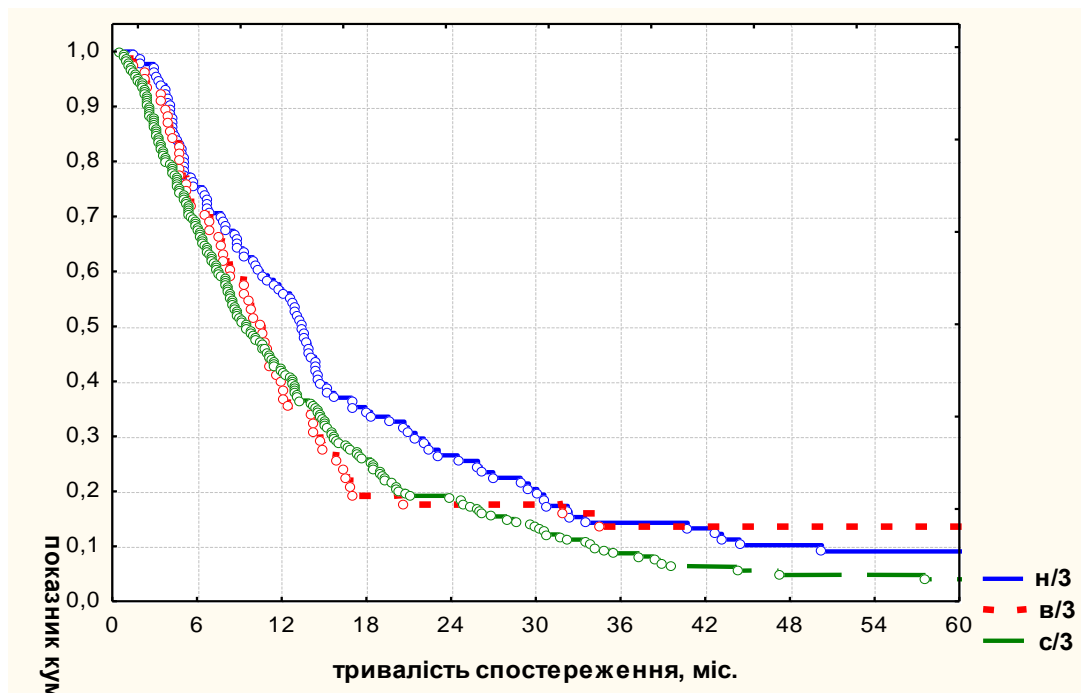


Рис 3.9. Вживаність хворих на плоскоклітинний рак стравоходу 2В–3 клінічних стадій (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: н/3 – хворі на РНЧВАВС; в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

При оцінці розбіжностей виявлено –  $\chi^2 = 7,950987$ ;  $p = 0,01878$  ( $p < 0,05$ ), отже розбіжності достовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами, так само як при вищенаведеному аналізі загальної виживаності, можна стверджувати, що виживаність хворих на РНЧВАВС 2В–3 стадій була недостовірно кращою, ніж у хворих на РВВС ( $p = 0,24475$ , тобто  $p > 0,05$ ), але достовірно кращою, ніж у хворих на РСЧВВС ( $p = 0,01107$ ;  $p < 0,05$ ). Але при порівнянні виживаності хворих на РВВС та РСЧВВС 2В–3 стадій статистичні розбіжності недостовірні ( $p = 0,43098$ ;  $p > 0,05$ ).

Відповідно, на основі отриманих даних можна стверджувати, що достовірно краща виживаність у хворих на РНЧВАВС 2В–3 стадій ніж у хворих на РСЧВВС 2В–3 стадій. Це також підтверджує вивчення медіани та середньої тривалості життя (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на РС 2В–3 клінічних стадій (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	9,49	13,89
РСЧВВС	8,44	13,55
РНЧВАВС	12,66	20,07
Разом	9,43	15,42

Також оцінені ризики смерті хворих на плоскоклітинний РС 2В–3 клінічних стадій залежно від локалізації пухлини методом найменших квадратів (рис. 3.10–3.12).

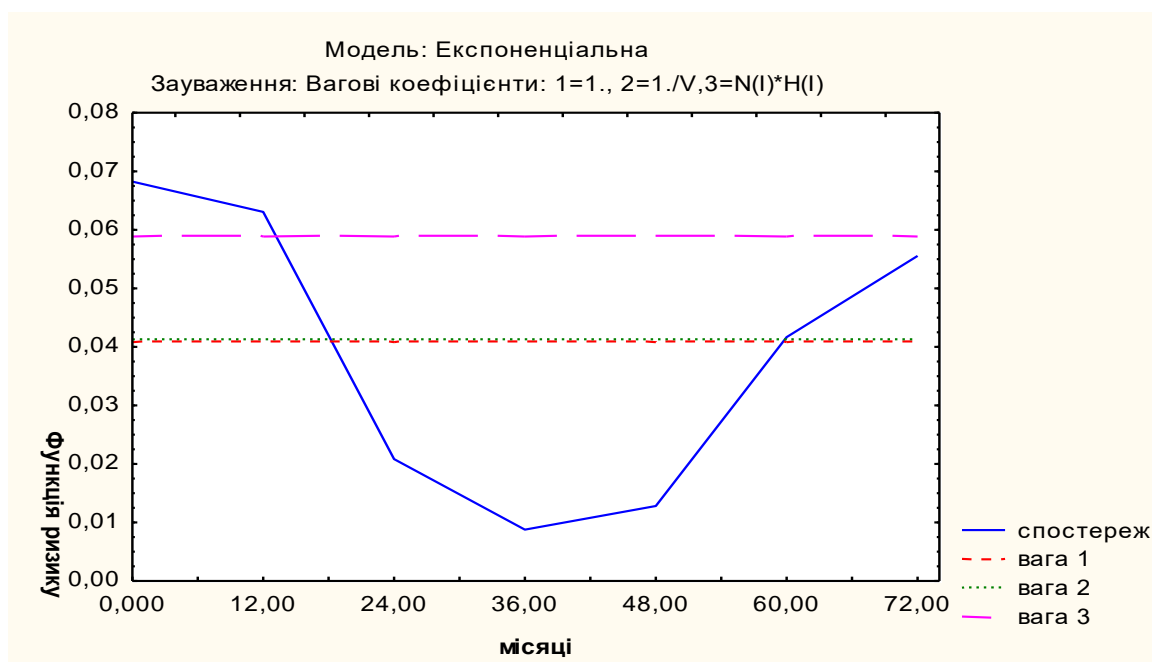


Рис. 3.10. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РВВС 2В–3 стадій: МНК – метод найменших квадратів

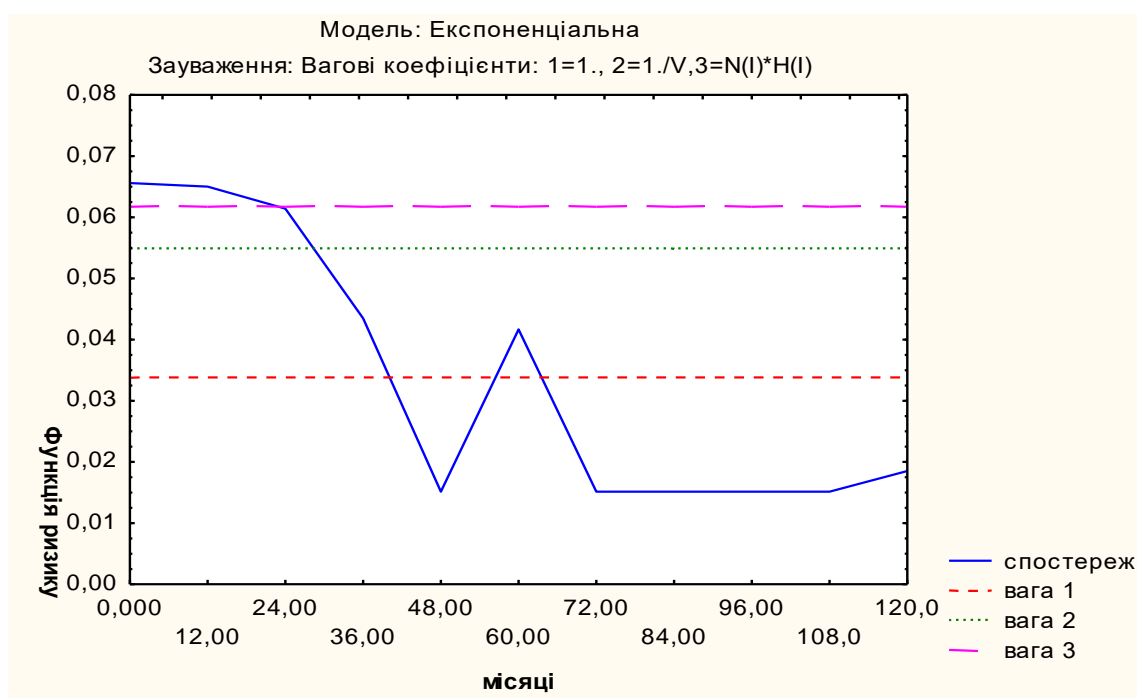


Рис. 3.11. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РСЧВСС: МНК – метод найменших квадратів

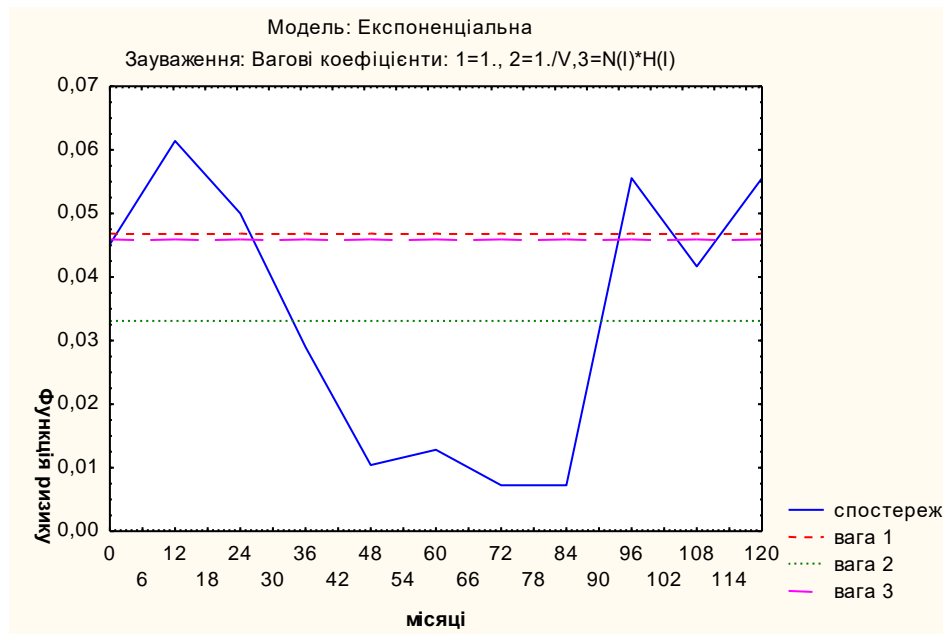


Рис. 3.12. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РЧВАВС 2В–3 стадій: МНК – метод найменших квадратів

При вивченні ризику смерті хворих на плоскоклітинний РВВС 2В–3 стадій можна сказати наступне: він залишається відносно постійним протягом першого року спостереження, але потім прогресивно знижується та сягає мінімуму через 3 роки спостереження; після цього починається прогресивне підвищення, що вже має вагомі величини через 5 років спостереження, причому підвищення ризику смерті триває і надалі. У даному випадку, зростання ризику смерті ми вже більше пов'язуємо із прогресуванням основного захворювання, ніж з можливістю смерті з інших причин, що залежить від більш несприятливою стадії захворювання.

Достатньо цікава картина є при оцінці ризику смерті хворих на плоскоклітинний РСЧВВС 2В–3 стадій. Ризик смерті залишається постійним під час першого року спостереження, а потім він прогресивно зменшується до 5 року спостереження, але істотно підвищується через 5 років, після чого знов зменшується до мінімуму та залишається таким аж до 10 року, з наступним незначним зростанням. Під час вивчення ризику смерті хворих на плоскоклітинний РЧВАВС 2В–3 стадій (див. рис. 3.12) можна сказати наступне. Ризик смерті таких хворих сягає максимуму через рік спостереження,

але потім знижується та є мінімальним упродовж 5–7 років, після чого суттєво зростає упродовж 8 року спостереження та залишається надалі відносно постійним.

Нижче наведений аналіз виживаності хворих на плоскоклітинний РС з 4 клінічною стадією хвороби, тобто тих хворих, які мали віддалені метастази (табл. 3.7). Надана лише 5-річна виживаність, беручи до уваги несприятливість цієї стадії хвороби та відсутність віддалених результатів більше 5 років, незалежно від рівня локалізації пухлини у стравоході.

Таблиця 3.7

### Вживаність хворих на плоскоклітинний РС з 4 клінічною стадією (ВООЗ)

Тривалість спостереження, років	Вживаність, %
1	22,30 ± 3,42
2	6,61 ± 2,21
3	3,30 ± 1,74
4	2,20 ± 1,72
5	1,10 ± 1,40

Ми проаналізували виживаність хворих з 4 клінічною стадією з урахуванням проявів хвороби (рис. 3.13).

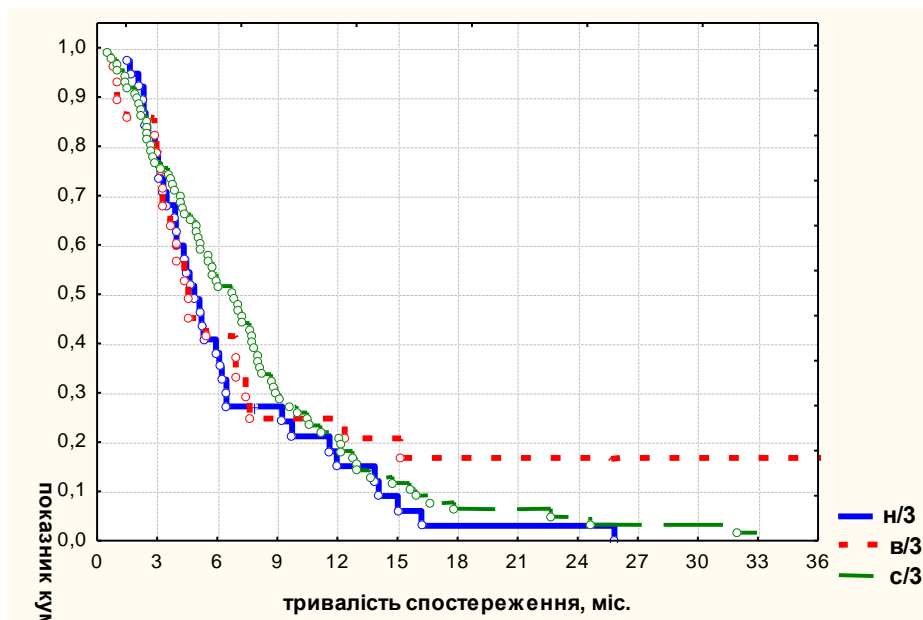


Рис. 3.13. Вживаність хворих на плоскоклітинний РС з 4 клінічною стадією (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: н/3 – хворі на РНЧВАВС; в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

При оцінці розбіжностей виявлено –  $\chi^2 = 1,329521$ ;  $p = 0,51440$  ( $p > 0,05$ ), отже розбіжності недостовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами виявлено, що виживаність хворих 4 стадії достовірно не залежала від рівня локалізації пухлини (значення  $p$  дорівнювали 0,26298; 0,28882; 0,68250, тобто, усі  $p > 0,05$ ), що свідчить про вирішальне значення рівня занедбаності процесу. Медіана та середня тривалість життя (табл. 3.8) при 4 стадії були значно менше, ніж при інших стадіях.

Таблиця 3.8

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на РС 4 клінічної стадії (ВООЗ) залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	4,46	11,33
РСЧВВС	5,97	7,61
РНЧВАВС	4,74	6,47
Разом	5,31	8,01

При оцінці ризику смерті хворих на плоскоклітинний рак з 4 клінічною стадією (рис. 3.14) бачимо поступове зменшення рівня ризику з самого початку спостереження, що можна трактувати наступним чином – чим далі від моменту лікування, тим ризик смерті зменшується.

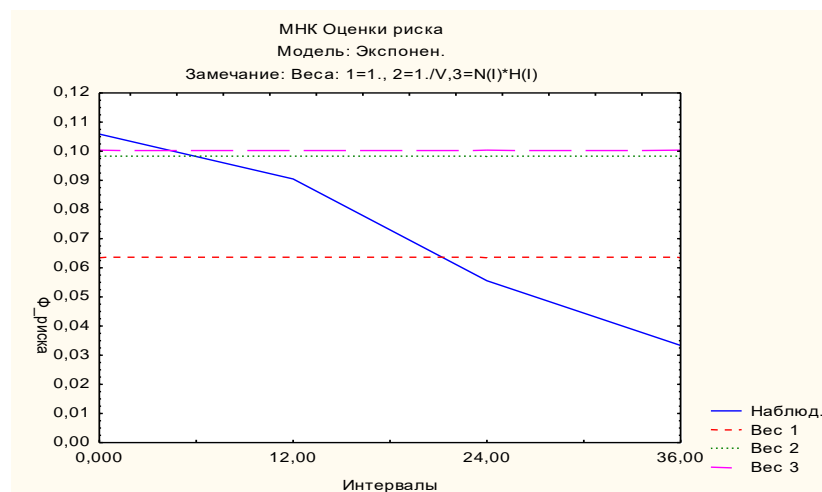


Рис. 3.14. Оцінки ризику смерті хворих на плоскоклітинний РС з 4 клінічною стадією (ВООЗ): МНК – метод найменших квадратів

Таким чином, узагальнюючи все вищенаведене, маємо можливість виокремити наступні закономірності та тенденції. Серед 1690 хворих на злоякісні захворювання стравоходу, які отримували лікування у науково-дослідному відділенні пухлин органів, понад 90 % склали чоловіки із середнім віком 58,48 років, причому вікові коливання значні – від 20 до 90 років.

Серед гістологічних форм істотно переважав плоскоклітинний РС (86,69 %), причому його частота залежала від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході – при ураженні верхніх відділів та середньої частини внутрішньогрудного відділу він зустрічався більш ніж у 90 % випадків, а при ураженні нижньої частини внутрішньогрудного та абдомінального відділів – у 76,05 %.

Серед інших гістологічних форм переважала аденокарцинома (82,72 %). Саме хворі на плоскоклітинний РС були залучені до подальшого аналізу. Залежно від рівня локалізації первинної пухлини: більше половини склали хворі на РСЧВВС, а хворих на РНЧВАВС було більше у 1,5 рази, ніж хворих на РВВС. Характерно, що при аналізі розподілу хворих за стадіями TNM та клінічними стадіями (ВООЗ) залежно від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході, усі групи виявилися тотожними практично за всіма показниками – більше половини хворих склали хворі з 2А клінічною стадією, серед яких у 1,5–2 рази переважала стадія Т3N0M0 над Т2N0M0.

Майже третину від усіх хворих склали хворі з 3 стадією, де значно домінувала стадія Т3N1M0. Майже 10 % склали хворі з 4 клінічною стадією, серед яких переважали хворі з місцево-поширеними формами первинного пухлинного процесу. А найрідше зустрічалися 2В та особливо 1 стадії РС.

Після проведеного аналізу виживаності хворих можна сказати, що достовірно краща виживаність була у хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах, а виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не розрізнялася. Але, при 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали.

При оцінці ризику смерті хворих методом найменших квадратів добре видно, що у хворих 3 1–2А стадіями він є найвищий протягом першого року спостереження, однак, після цього він різко знижується, має незначні коливання, а потім через довготривалий період починає зростати, наближаючись до максимуму через 20 років спостереження, що ми трактуємо вже як можливість смерті з інших причин.

Треба вказати, що при вивченні ризиків смерті незалежно від стадії, картина корелює з вищеописаною. При місцево-поширених процесах у хворих на РВВС найнижчий ризик смерті через 3 роки спостереження, але через 2 роки він знов досягає максимальних значень.

У хворих на РСЧВВС він прогресивно зменшується, але спостерігається істотний поодинокий підйом ризику через 5 років, а у хворих на РНЧВАВС після максимального підйому через рік він максимально зменшується та починає істотно зростати аж з 8 року. При вивченні ризику смерті хворих можна зазначити наступне – чим більше проживає хворий після лікування, тим менший ризик його смерті.

Виходячи з отриманих даних, є логічним, що для подальших досліджень доцільне порівняння результатів лікування хворих з ураженням верхніх відділів стравоходу (групи дослідження) з такими у хворих з ураженням середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу (групи порівняння).

### **3.2. Прогностичні фактори при раку стравоходу**

У вибірку, складену для вивчення прогностичних факторів для плоскоклітинного раку стравоходу, ми включили усіх тих самих 1465 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу, які були відібрані для попереднього аналізу та мали необхідну інформацію для обчислення.

Використовуючи формулу 2.2 послідовно обчислювали значення коефіцієнта кореляції ( $\rho$ ) для різноманітних ознак і тривалості життя та гамма-розподілення (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Кореляція окремих ознак із тривалістю життя при РС  
залежно від рівня локалізації первинної пухлини**

Кореляційна ознака	Коефіцієнт кореляції залежно від рівня локалізації первинної пухлини ( $\rho$ )			
	PBVC	PCЧBVC	PHЧBABC	Всього
Висота локалізації пухлини (по третинах)				
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,05	0,04	-0,03	-0,004
Вік	-0,04	-0,07	-0,10	-0,08
Клінічна стадія хвороби	-0,14	-0,22	-0,20	-0,20
Глибина інвазії (T)	-0,12	-0,14	-0,08	-0,12
Наявність регіонарних метастазів (N)	-0,09	-0,17	-0,17	-0,15
Наявність віддалених метастазів (M)	-0,08	-0,14	-0,15	-0,13
Характер лікування (паліативне, радикальне)	0,19	0,16	0,18	0,17

Як узагальнено в наведеній таблиці 3.9, прогностичний вплив має клінічна стадія хвороби (негативна кореляція), що найбільш значима у хворих з ураженням середньої частини внутрішньогрудного відділу, глибина інвазії пухлини (при PBVC та ураженні середньої частини внутрішньогрудного відділу).

При ураженні середніх та нижніх відділів стравоходу також прогностичне значення мають наявність регіонарних та віддалених метастазів (негативна кореляція). Деяке значення для всіх хворих має характер лікування (паліативне або радикальне).

Прогностичний вплив статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини недостовірний, але простежується тенденція до погіршення прогнозу за більш високого розташування пухлини, збільшення віку хворих та статі (прогноз гірший у чоловіків, але при ураженні середньої частини внутрішньогрудного відділу він більш сприятливий, ніж у жінок).

Наступним шагом було вивчення прогностичного впливу різних ознак за гамма-розподіленням (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Кореляція окремих ознак за гамма-розподіленням з інтервалом життя у хворих на рак стравоходу**

Кореляційна ознака	Гамма	Z	p-рівень	p
Висота локалізації пухлини (по третинах)	0,009953	0,34053	0,733461	>0,05
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,055347	-0,86752	0,385656	>0,05
Клінічна стадія хвороби	0,098458	3,29357	0,000989	<0,05
Глибина інвазії (T)	-0,109173	-3,55084	0,000384	<0,05
Наявність регіонарних метастазів (N)	-0,040022	-1,18164	0,237349	>0,05
Наявність віддалених метастазів (M)	-0,359430	-6,07343	0,000000	<0,05
Характер лікування (паліативне, радикальне)	0,196645	7,92538	0,000000	<0,05

З таблиці 3.10 видно, що при оцінці кореляції деяких показників з інтервалом життя хворих за допомогою гамма-розподіленням прогностична статистично достовірна залежність виявлена від клінічної стадії хвороби, глибини інвазії, наявності віддалених метастазів та характеру лікування. За статтю, наявністю регіонарних метастазів та висоті локалізації первинної пухлини прогностичного впливу не виявлено.

Але, ми все ж таки вивчили кореляцію окремих ознак з локалізацією пухлини. Як можна бачити з наведеної таблиці 3.11, достовірна залежність є між рівнем локалізації первинної пухлини у стравоході та цензуруванням (живий/помер).

Таблиця 3.11

**Кореляція окремих ознак за гамма-розподіленням  
з локалізацією пухлини у хворих на рак стравоходу**

Кореляційна ознака	Гамма	Z	p-рівень	p
Цензурування	-0,098086	-2,26246	0,023669	<0,05
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,111806	-1,89980	0,057459	>0,05
Клінічна стадія хвороби	-0,041729	-1,41990	0,155636	
Глибина інвазії (T)	0,050761	1,66005	0,096905	
Наявність регіонарних метастазів (N)	0,012674	0,38057	0,703523	
Наявність віддалених метастазів (M)	0,047746	0,90493	0,365504	
Характер лікування (паліативне, радикальне)	0,008710	0,35090	0,725660	

Ми вбачали доцільним вивчити показники гамма-розподілення окремо в групах хворих, які померли та які були живі на момент останнього спостереження. У таблицях 3.12 та 3.13 наведена 1-, 3- та 5-річна виживаність таких хворих.

Таблиця 3.12

**Виживаність хворих на рак стравоходу,  
які були живими на момент останнього спостереження, n**

Тривалість спостереження, років	Рівень локалізації первинної пухлини			Всього
	РВВС	РСЧВВС	РНЧВАВС	
До 1	17	52	31	100
1–3	8	26	13	47
3–5	8	17	7	32
> 5	8	21	21	50
Всього	41	116	72	229

Таблиця 3.13

**Вживаність хворих на рак стравоходу, які померли, n**

Тривалість спостереження, років	Локалізація первинної пухлини			Всього
	РВВС	РСЧВВС	РНЧВАВС	
До 1	136	400	159	695
1–3	72	240	125	437
3–5	9	26	19	54
> 5	7	21	22	50
<b>Всього</b>	<b>224</b>	<b>687</b>	<b>325</b>	<b>1236</b>

Після того, як були сформовані дослідні підгрупи, ми окремо оцінили кореляцію різних ознак за гамма-розподіленням з інтервалом життя хворих (табл. 3.14 та 3.15).

Таблиця 3.14

**Кореляція окремих ознак за гамма-розподіленням з інтервалом життя хворих на рак стравоходу, які були живими на момент останнього спостереження**

Кореляційна ознака	Гамма	Z	p-рівень	p
Висота локалізації пухлини (по третинах)	0,145057	2,15051	0,031515	<0,05
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,008966	-0,07112	0,943304	>0,05
Вік	-0,026839	-0,42168	0,673261	>0,05
Клінічна стадія хвороби	-0,185834	-2,74137	0,006118	<0,05
Глибина інвазії (T)	0,100946	1,32711	0,184473	>0,05
Наявність регіонарних метастазів (N)	0,305137	4,03489	0,000055	<0,05
Наявність віддалених метастазів (M)	0,088652	0,56966	0,568908	>0,05
Характер лікування (паліативне, радикальне)	0,136739	2,34648	0,018952	<0,05

Таблиця 3.15

**Кореляція окремих ознак за гамма-розподіленням з інтервалом життя  
хворих на рак стравоходу, які померли**

Кореляційна ознака	Гамма	Z	p-рівень	p
Висота локалізації пухлини (по третинах)	-0,035773	-1,08838	0,276427	>0,05
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,042767	-0,57021	0,568533	>0,05
Вік	-0,009546	-0,31273	0,754483	>0,05
Клінічна стадія хвороби	0,185364	5,54370	0,000000	<0,05
Глибина інвазії (T)	-0,170194	-4,99026	0,000001	<0,05
Наявність регіонарних метастазів (N)	-0,135757	-3,57741	0,000347	<0,05
Наявність віддалених метастазів (M)	-0,475198	-7,40045	0,000000	<0,05
Характер лікування (паліативне, радикальне)	0,218035	7,86377	0,000000	<0,05

Прикметно, що прогностичне значення в обох групах мали клінічна стадія хвороби, наявність регіонарних метастазів та характер лікування, тоді як ані вік, ані стать такого значення не мали. Зате у хворих, які були живі на момент останнього спостереження, достовірний прогностичний вплив мав рівень локалізації первинної пухлини (краще жили хворі з більш низьким розташуванням первинної пухлини), а у померлих хворих вирішальне прогностичне значення мала наявність віддалених метастазів та глибина інвазії первинної пухлини.

### Резюме

Проведений кореляційний аналіз показав, що рак стравоходу характеризується слабкою прогностичною вагою традиційних параметрів, що характеризують хворого і пухлинний процес.

Суттєвий вплив на прогноз виявлено за таких ознак: стадія хвороби, наявність регіонарних та віддалених метастазів, характер лікування.

При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мають клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність регіонарних та віддалених метастазів. Доведено, що останні мають вирішальне значення щодо прогнозування смерті хворого. Наші результати, в основному, узгоджуються з даними найбільш скептичних авторів, які стверджують про скромну вагу рутинних показників прогнозу.

**Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [7, 8, 18, 20, 31, 42–44, 47, 51, 59]:**

– Вживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини / С. І. Кіркiлевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // Клініч. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 76–82.

– Комбинированный торакоабдоминальный доступ – метод выбора при операциях по поводу рака желудка с распространением на пищевод / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, Б. А. Борисюк, В. М. Совенко, А. И. Шевченко // Клини. онкология. – 2013. – № 1 (9). – С. 6–9.

– Хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями пищевода / С. И. Киркилевский, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель, А. А. Супруненко // Клини. онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 24–30.

– Современные подходы к лечению больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 6–10.

– Новые подходы в лечении больных злокачественными новообразованиями органов грудной полости / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, А. В. Ганул, В. Д. Захарычев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, Л. В. Бороров, В. М. Сovenko, А. И. Шевченко, Б. О. Борисюк, О. И. Кобзев // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 1 (спец. вып.). – С. 18–24.

– Результати хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / С. І. Кіркiлевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель, Ю. О. Жуков // Онкология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 238–244.

– Комбинированное лечение кардиоэзофагеального рака / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Сучасні технології в хірургії шлунково-кишкового тракту : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 05–06 травня 2011 р., Київ. – Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. 1. – С. 33–35.

– Возможность повышения эффективности полихимиотерапии при местно-распространенном раке желудка кардиоэзофагеальной зоны / П. С. Крахмалев, С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, С. Н. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, А. В. Лукашенко, С. Л. Зайцев // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 409–413.

– Радикальне лікування хворих на рак верхньо-грудної частини стравоходу / С. І. Кіркiлевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 38.

– Радикальне лікування хворих на рак верхньогрудної частини стравоходу / С. І. Кіркiлевський, П. С. Крахмальов, С. М. Крахмальов, Р. І. Фридель // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : матеріали IV Міжнар. мед. конгресу, 15–17 квітня 2015. – Київ, 2015. – С. 28.

– Радикальне лікування хворих на рак верхньогрудної частини стравоходу / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р.І. Фридель // Діагностика та лікування злоякісних пухлин органів черевної порожнини : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11–12 червня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 3 (19). – С. 90.