

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «ЧЕЛЯБИНСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

На правах рукописи

ЛОЖКОВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА
ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ
МОЩНОСТИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Академик РАН,
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Важенин,
доктор медицинских наук,
доцент А.С. Доможирова

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Дизайн исследования.....	32
2.2 Клиническая характеристика исследованных больных	34
2.3 Методики лучевой терапии рака грудного отдела пищевода.....	43
2.4. Методики оценки результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. МЕТОДИКА ТОПОМЕТРИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПИЩЕВОДА.....	48
ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТРЕАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА.....	55
4.1 Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода.....	55
4.2 Негативные исходы после проведения сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода	57
4.3 Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода	61
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОД.....	69
5.1 Влияние возраста на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода.....	69
5.2 Влияние пола на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода.....	72

5.3 Влияние резектабельности опухоли и операбельности пациентов на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода	75
5.4 Влияние локализации и распространённости опухоли на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода	77
5.5 Степень дисфагии до начала лечения как фактор, влияющий на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода.....	86
5.6 Влияние гистологического строения опухоли на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода.....	89
5.7 Влияние радиомодификации химиотерапевтическими препаратами на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода	90
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

Список сокращений

АХТ - адъювантная химиотерапия

БТ - брахитерапия

ДЛТ - дистанционная лучевая терапия

ДН - дыхательная недостаточность

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК - индекс Карновского

ИМТ - индекс массы тела

ЛТ – лучевая терапия

МРТ - магнитно- резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НАХТ - неоадъювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ПХТ - полихимиотерапия

РОД - разовая очаговая доза

РП - рак пищевода

СОД – суммарная очаговая доза

СЛТ - сочетанная лучевая терапия

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГС - фиброгастроскопия

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭхоКС - эхокардиоскопия

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Рак пищевода принято считать одним из наиболее прогностически неблагоприятных заболеваний [11]. В структуре одногодичной летальности в Российской Федерации он является лидером с показателем в 57,8% [24]. Практически 80% мужчин и 70% женщин погибают в течение 1 года после постановки диагноза [30]. Среди впервые выявленных, доля пациентов с распространёнными стадиями (III-IV ст.) составляет 64,3% [6], у 30% больных диагностируются регионарные, а у 35% - отдаленные метастазы [150]. Несмотря на то, что хирургический метод до сих пор остается основным, резектабельность рака пищевода колеблется в пределах 60-80% [11]. При местнораспространенном процессе хирургический метод применим только у 10-30% впервые выявленных больных [40]. Отказ от радикальной операции определяется её травматичностью, а также высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, особенно при комплексе сопутствующих заболеваний [3, 70]. Так, осложнения после радикальных хирургических вмешательств на пищеводе в различных центрах варьируются в пределах 35-60%, а послеоперационная летальность достигает 20% [31]. У пациентов пожилого и старческого возраста цифры послеоперационной летальности ещё выше, достигая 29% [32]. Отдаленные результаты лечения больных раком пищевода с применением хирургического компонента зависят от стадии заболевания, так, 3-летняя общая выживаемость составляет 40-60% для I-II ст. и 10-25% для III ст. [19]. В случае отказа от хирургического лечения из-за распространённости процесса или сопутствующей патологии лучевая терапия выступает как единственный возможный метод специального лечения с медианой выживаемости 6-10 месяцев и 3-летней общей выживаемостью менее 11% [118]. Проведение лучевой терапии совместно с химиотерапией позволяет увеличить показатели 3-летней общей выживаемости до 20-27% [65], однако такое лечение характеризуется высокой токсичностью с развитием

лучевых реакций 3 и 4 степени в 44% и 20% случаев соответственно и может быть проведено только у хорошо отобранной группы пациентов [86]. Данные результаты можно считать неудовлетворительными, что обуславливает поиск новых подходов в консервативном лечении больных раком пищевода.

Попытки улучшить результаты лечения с помощью увеличения суммарной очаговой дозы на патологический очаг ограничены толерантностью окружающих здоровых тканей и органов, а также риска тяжёлых лучевых осложнений [14, 118].

Одним из способов доставки высокой дозы лучевой терапии с защитой окружающих тканей является проведение брахитерапии. В отличие от других опухолевых локализаций (предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи, женских половых органов), где брахитерапия прочно завоевала и сохраняет лидирующие позиции, история применения брахитерапии при раке пищевода носит спорадический и противоречивый характер [43].

Несмотря на то, что брахитерапия доказала свою эффективность в лечении дисфагии при опухолевом стенозе, на протяжении многих лет продолжают дискуссии о месте брахитерапии в сочетанном и комплексном лечении больных раком пищевода, методологии ее выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах [43].

Суммируя все выше сказанное, можно подвести следующие итоги, что проблема пациентов с раком грудного отдела пищевода в полной мере не решена. Высокая смертность, значительное количество пациентов, которым не показано хирургическое лечение по распространённости процесса и сопутствующей патологии, нарушение питания, снижающее качество жизни - это все те причины, при которых необходимо искать и использовать более эффективные схемы лечения для данной категории пациентов. Вышесказанное определило актуальность планируемого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода за счёт включения в программу лечения брахитерапии высокой мощности и оценить значимость факторов, влияющих на эти результаты.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработать способ топометрии внутрисполостной лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода для повышения точности планирования лечения на основе совмещения эндоскопических и рентгенологических данных.

2. Оценить и сравнить ближайшие результаты лучевой терапии: уменьшение дисфагии и объективный ответ - у пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или только дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр.

3. Сравнить частоту негативных исходов после проведения сочетанной лучевой терапии или дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр.

4. Сравнить отдалённые результаты лучевой терапии на основании оценки уровня выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр.

5. Изучить и оценить влияние факторов (возраст, пол, локализация, распространённость процесса, выраженность дисфагии, гистологический тип опухоли, проведение радиомодификации) на ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными

новообразованиями грудного отдела пищевода независимо от применяемого метода лечения.

6. Провести анализ ранее перечисленных факторов на общую выживаемость в зависимости от метода лучевой терапии (сочетанная или дистанционная лучевая терапия) и уровня подведенной дозы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые разработан оригинальный способ топографии при проведении внутрисполостной лучевой терапии рака пищевода, включающий использование симулятора для проецирования границ опухоли на кожу, с установкой интрастата в пищевод под эндоскопическим контролем и последующим рентгенологическим контролем (патент на изобретение №2698904).

2. Впервые на большом клиническом материале проведена сравнительная оценка режима сочетанной лучевой терапии, включающего дистанционную лучевую терапию до СОД 40-50 Гр и внутрисполостную брахитерапию с подведением 2 фракций с РОД 7 Гр до СОД 14 Гр с интервалом в 1 неделю, с проведением только дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте до СОД 60-70 Гр и 40-50 Гр. Показано преимущество применения сочетанного лучевого лечения над дистанционной лучевой терапией в виде увеличения показателей клинического и объективного ответа, выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости.

3. Впервые на большом клиническом материале установлено, что применение брахитерапии высокой мощности на основе источника Со60 в сочетании с дистанционной лучевой терапией в предложенном режиме у пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода не приводит к увеличению числа негативных исходов в сравнении с дистанционной лучевой терапией в самостоятельном варианте.

4. Проанализировано влияние возраста, пола, локализации и распространённости процесса, выраженности дисфагии, гистологического типа опухоли и проведения радиомодификации на общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода с учётом уровня дозы от дистанционной лучевой терапии и применения брахитерапии. Доказано, что сочетанная лучевая терапия увеличивает показатели общей выживаемости в сравнении с дистанционной лучевой терапией в самостоятельном варианте при большинстве факторов, за исключением женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Предложенный способ топографии позволяет повысить точность планирования брахитерапии на основе совмещения рентгеноскопических и эндоскопических данных, что позволяет качественно проводить лечение в случае отсутствия технической возможности КТ топографии.

2. Доказано, что сочетание ДЛТ до СОД 40-50 Гр и двух фракций внутриполостной брахитерапии с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю обеспечивает наилучшие результаты лечения в виде улучшения показателей клинического и объективного ответа, увеличения периода без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте.

3. Установлено, что применение сочетанной лучевой терапии в предложенном режиме с использованием источника Со60 не увеличивает частоту осложнений в сравнении с дистанционной лучевой терапией.

4. Показано, что увеличение СОД от дистанционной лучевой терапии при лечении больных раком грудного отдела пищевода свыше 50 Гр не влияет на результаты.

5. Отмечено, что протяжённость опухоли и степень дисфагии до начала лечения являются главными факторами прогноза независимо от метода лучевой терапии.

6. Выявлено, что сочетанная лучевая терапия улучшает общую выживаемость в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте при ряде факторов прогноза, за исключением женщин, пациентов с аденокарциномой, подозрением на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов, где показатели сопоставимы.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Проведение сочетанной лучевой терапии с включением в схему лечения брахитерапии высокой мощности позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода без увеличения частоты негативных исходов в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте.

2. Главными прогностическими факторами у больных раком пищевода независимо от метода лучевой терапии являются протяжённость опухоли и степень дисфагии перед началом лучевой терапии.

3. Сочетанная лучевая терапия имеет преимущество перед ДЛТ в группах пациентов до/после 65 лет, мужчин, с протяженностью опухоли менее/более 5 см, при отсутствии данных за инвазию в окружающие ткани и метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, без/с клинически значимой дисфагией, при плоскоклеточном варианте опухоли, получавших лечение без/с радиомодификацией. У женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов показатели не отличаются от ДЛТ в самостоятельном варианте.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы и основные положения диссертации доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва 2014); Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии (Томск, 2015); Российском онкологическом конгрессе (Москва 2015); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия и внутритканевая диагностика в онкологии» (Москва 2016); ESTRO 36 (Вена, Австрия 2017); III конференции молодых учёных, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (Обнинск, 2017); XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» (Москва, 2018); V и VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2018, 2019); II Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2019); конференции RUSSCO «Опухоли ЖКТ» (Москва, 2019); научно – практической конференции онкологов Челябинской области (Челябинск, 2019).

Апробация работы состоялась 03.02.2020 г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите по специальности: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и 14.01.12 - онкология.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Результаты данной работы внедрены в клиническую практику государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент №2698904 от 09.02.18.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 151 источник (отечественных – 48 и иностранных – 103). Диссертация иллюстрирована 43 рисунками, 11 таблицами.

ГЛАВА 1. СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Рак пищевода по международной классификации болезней кодируется как C15. В 2018 году в мире зафиксировано 572,034 новых случаев, что составило 3,2% от всех вновь выявленных новообразований [76]. Районы высокой заболеваемости включают Турцию, северный Иран, южные республики бывшего Советского Союза, северный Китай, Индию [71]. В 2017 году в России зафиксировано 8220 новых случаев [24], заболеваемость составляет 5,6 на 100 000 населения, среднегодовой темп прироста 1,03 % [24]. Среди регионов России максимальная заболеваемость раком пищевода зарегистрирована в Чукотском автономном округе (12,6 на 100 тыс. населения); минимальная – в Республике Карачаево-Черкесия (0,14 на 100 тыс. населения) и в г. Севастополе (1,0 на 100 тыс. населения) [1]. В Челябинской области заболеваемость выше, чем в среднем по стране, составляя 6,7 на 100 тыс. населения (у мужчин 11,53 у женщин 2,63) [6].

Рак пищевода характеризуется наиболее выраженными половыми различиями заболеваемости: мужчины заболевают в 4,2 раза чаще женщин [1]. У мужчин в структуре заболеваемости рак пищевода составляет 2,3%, у женщин- 0,5% [24]. Пик заболеваемости приходится между 60-70 годами [88]. Средний возраст пациентов составляет 65,3 года [24]. До пятидесятилетнего возраста рак пищевода практически не регистрируется [30].

В общей структуре смертности в мире рак пищевода составляет 5,3% [76], в Челябинской области -2,2 % [6]. В структуре одногодичной летальности в Российской Федерации рак пищевода является лидером с показателем в 57,8% [24], а в Челябинской области этот показатель составляет 73% [6]. Практически 80% мужчин и 70% женщин погибают в течение 1 года после постановки диагноза [30]. Среди впервые выявленных доля пациентов с рас-

пространёнными стадиями (III-IV ст.) составляет 64,3% [6], у 30% больных диагностируются регионарные, а у 35% - отдаленные метастазы [150].

Такие показатели можно объяснить поздней обращаемостью, скрытым течением болезни и недостаточной настороженностью врачей первичного звена при появлении главного клинического симптома рака пищевода-развития дисфагии [38].

В западных странах наблюдается рост заболеваемости аденокарциномой, тогда как плоскоклеточный рак продолжает преобладать во всем мире [71]. Преимущественная локализация плоскоклеточного РП – это средняя и верхняя треть грудного отдела. Около 75% аденокарцином локализуются в нижней трети грудного отдела пищевода [150].

Основными факторами развития РП являются курение, алкоголь [45,63], национальные особенности употребления горячих напитков и грубой пищи, а также содержащиеся в еде нитрозамины [60]. Наличие ожирения, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета способствует увеличению риска развития аденокарциномы пищевода [9, 91, 140].

Факторами риска, способными вызывать РП, являются доброкачественные заболевания, такие как ахалазия кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дивертикулы пищевода, лейкоплакия, атрофический эзофагит и состояние после химических ожогов [15, 20].

Наличие в анамнезе лучевой терапии на область средостения (при лечении, например, рака молочной железы, лимфомы и других опухолей) также повышает вероятность развития заболевания. В этих случаях рак пищевода развивается через 10 и более лет после окончания лучевой терапии [33].

Почти 10% вторичных новообразований пищевода возникают у пациентов с предшествующим анамнезом рака ротоглотки или легких [99, 100, 148]. Также значительно повышают риск развитие рака пищевода наличие генетических синдромов: кератодермии и синдрома Пламмера – Винсона [117].

Согласно рекомендациям ассоциации онкологов России хирургическое вмешательство должно рассматриваться как основной метод радикального лечения больных раком пищевода, дающий наилучшие результаты при проведении комбинированного лечения [4, 25]. Лишь при невозможности хирургического лечения (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания) должны рассматриваться альтернативные методы [25].

При небольших опухолях, ограниченных только слизистой пищевода Tis-T1a, протяженностью не более 1,5-2 см можно выполнить эндоскопическую резекцию с показателями 5-летней выживаемости в пределах 80 - 93% [2, 106].

Согласно рекомендациям NCCN, только хирургическое лечение без неoadьювантной терапии можно провести при распространённости T1-T2N0M0 и протяженности опухоли менее 2 см [107, 117]. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения рака грудного отдела пищевода I–II стадии достигает 40% [19, 40]. В остальных случаях нужно применять комбинированное и комплексное лечение [13, 107].

Использование только лучевой терапии в предоперационном режиме без использования химиотерапии в ранних рандомизированных исследованиях не выявило различий в результатах [19]. В 2005 году Arnott et al. провел мета-анализ 5 рандомизированных исследований, в который вошли данные более 1100 пациентов, сравнивающих комбинированное лечение с предоперационной ЛТ и только хирургическое лечение. Большинство пациентов имели плоскоклеточный рак. При медиане наблюдения 9 лет отношение рисков было 0,89, что наводило на мысль об общем снижении риска смерти на 11% и абсолютном выгоде в выживаемости 4% в течение 5 лет с использованием предоперационной лучевой терапии. Однако эти данные не было статистически значимым ($p = 0.06$), и авторы пришли к выводу, что не было получено четких доказательств того, что предоперационная лучевая терапия

улучшает выживаемость пациентов с потенциально резектабельным раком грудного отдела пищевода [52].

В настоящее время имеются три крупных рандомизированных исследования, сравнивающие операцию и комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией [118, 121].

Во французском исследовании, включающем 221 пациента с плоскоклеточным раком среднего и нижнего отдела пищевода, послеоперационная ЛТ проводилась, начиная с 3 месяца после операции до СОД=45-55 Гр. Пятилетняя выживаемость у пациентов без поражения регионарных лимфоузлов составила 38% против 7% с вовлечением лимфоузлов. Значимой разницы в выживаемости в сравнении с только хирургическим лечением не наблюдалось [137].

Исследователи из Университета Гонконга сообщили о результатах 130 пациентов, получавших послеоперационную ЛТ до СОД 49 -52,5 Гр (паллиативные больные) с использованием РОД 3,5 Гр. Местный рецидив был отмечен у 15% пациентов, получивших облучение, и у 31% пациентов только с хирургическим вмешательством ($p=0,06$). Выживаемость была хуже у пациентов, получавших послеоперационную лучевую терапию, по сравнению с контрольной группой (8,7 против 15,2 месяцев; $p = 0,02$). Авторы пришли к выводу, что послеоперационная лучевая терапия была связана с высоким риском постлучевых осложнений, снижением общей выживаемости, хотя пациенты, получившие ЛТ, имели меньшее количество рецидивов. Возможно, плохие результаты были связаны с высокой дозой за фракцию [78].

В исследовании, проведенном Xiao et al., вошли 549 пациентов, получивших послеоперационный курс лучевой терапии до СОД 60 Гр. Местный контроль и выживаемость были улучшены у больных, получивших послеоперационное облучение. Для пациентов с вовлеченными лимфатическими узлами 5-летняя выживаемость составила 17,6% с хирургическим лечением в

самостоятельном варианте против 34,1% с послеоперационной лучевой терапией ($p = 0,04$) [147].

Рандомизированные исследования, сравнивающие предоперационную химиотерапию и операцию, показали противоречивые результаты. Так Kelsen et al. при рандомизации 440 пациентов с применением 3 курсов предоперационной химиотерапии на основе цисплатина и 5-фторурацила не получил различий в выживаемости в сравнении с контрольной группой, где проводилась только адъювантная химиотерапия. 3-летняя общая выживаемость составила 26% против 23%. Также не было различий в показателях локального контроля и отдаленного метастазирования [92].

Противоположные результаты получил Alderson D et al., который проводил 2 цикла цисплатина и 5-фторурацила перед операцией. В группе химиотерапии 5-летняя выживаемость составила 23% против 17% в контрольной группе, причем эффект сохранялся как для плоскоклеточного рака, так и для пациентов с аденокарциномой [49]. Причина различий в результатах между этими исследованиями не ясна.

Boonstra JJ et al. на 162 пациентах получил значительное преимущество в выживаемости у больных с плоскоклеточным раком пищевода при применении от 2-4 циклов химиотерапии, включающей цисплатин и этопозид. 5-летняя выживаемость составила 26% против 17% [58].

Исследование MAGIC изучило роль предоперационной химиотерапии эпирубицином, цисплатином и капецитабином с добавлением или без добавления бевацизумаба. В исследование вошли 1603 пациента с аденокарциномой пищевода. Никакой пользы для общей выживаемости в применении бевацизумаба не было, в то время как осложнения при заживлении послеоперационных ран встречались чаще [68].

Выполненный Sjoquist в 2011 большой мета-анализ, включивший 1981 пациента с резектабельным РП, обнаружил явные преимущества НАХТ над только хирургическим методом лечения. Преимущества были связаны с уве-

личением 2-летней выживаемости на 5,1%. Однако этот мета-анализ продемонстрировал, что преимущества НАХТ существуют только у больных с аденокарциномой пищевода ($p=0,01$). Применение НАХТ не улучшило результаты у больных с плоскоклеточным РП [126].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что предоперационная лучевая терапия в монорежиме не рекомендуется ввиду низкой эффективности, а послеоперационная - сопряжена с высоким риском осложнений и может рекомендоваться только при R1 резекциях. Предоперационная химиотерапия наиболее эффективна для аденокарциномы [107].

Walsh et al. провел исследование 113 пациентов с аденокарциномой пищевода, рандомизированных на операцию с предоперационной ХЛТ или без. ХЛТ проводилась до СОД 40 Гр за 15 фракций с радиомодификацией цисплатином и 5-фторурацилом, что увеличило 3-летнюю общую выживаемость до 32% против 6% у пациентов без предоперационной ХЛТ. Метастазы в регионарные лимфоузлы обнаружены у 42% пациентов при проведении неoadьювантного лечения и у 82% без него [143].

В исследовании RTOG, в которое входило 256 пациентов со стадией T1-3N0-1, как с плоскоклеточным раком, так и с аденокарциномой, предоперационная ХЛТ проводилась до СОД 35 Гр за 15 фракций с цисплатином и 5-фторурацилом. Не было получено различий в 3-летней выживаемости, которая составила 35%, но химиотерапия улучшила частоту резекции R0 [61].

Mariette et al. изучил влияние предоперационной ХЛТ на 195 пациентах с ранними стадиями (I – II, 72% N0) рака пищевода (45 Гр за 25 фракций, цисплатин + 5-фторурацил). Частота резекций R0 в обеих группах была одинакова и составила 92%, причем послеоперационная летальность в группе предоперационной ХЛТ увеличилась до 11,1% в сравнении с 3,4% без неё. Разницы в общей выживаемости не было зафиксировано. Исследование пришлось закрыть раньше времени из-за негативных результатов, авторы

настойчиво не рекомендуют проводить предоперационную ХЛТ для ранних стадий рака пищевода [101].

Самые лучшие результаты по применению предоперационной ХЛТ были получены в исследовании CROSS, в которое вошли 368 пациентов со стадией T1N1 или T2-3 N0, 75% составила аденокарцинома. Предоперационная ХЛТ проводилась до СОД 41,4 Гр за 23 фракции с радиомодификацией паклитакселом и карбоплатином. 5-летняя общая выживаемость увеличилась, составив 47% против 33%, а частота отдаленных метастазов снизилась, составив 39% и 48% соответственно. Послеоперационная смертность была одинакова в обеих группах [113, 123, 141].

В МНИОИ им. П.А. Герцена на 222 пациентах удалось получить увеличение 5 летней выживаемости в группе предоперационной ХЛТ в сравнении с операцией (28% против 23%). Однако различия в результатах оказались статистически не значимыми ($p=0,13$) [39].

Предоперационная ХЛТ имеет преимущества в виде неизменённого кровообращения опухоли, лучшей её оксигенации и большей чувствительности к лучевой и химиотерапии. С другой стороны, в таком случае выбор лечения осуществляется на основании только клинической стадии, которая в действительности может быть ниже, и мы можем получить необоснованное увеличение послеоперационных осложнений [135]. В настоящее время трехмодальный подход в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода является общепризнанным и дающим наилучшие результаты [18, 46].

Несмотря на то, что хирургический метод до сих пор остается основным, резектабельность рака грудного отдела пищевода колеблется в пределах 60-80% [11]. При местнораспространенном процессе хирургический метод применим только у 10-30% впервые выявленных больных [40]. Радикальное лечение с включением хирургического компонента, как в виде самостоятель-

ного лечения, так и в сочетании с лучевой и химиолучевой терапией в 2017 году проведено только у 17,6% из впервые выявленных пациентов [24].

Радикальная операция на пищеводе является наиболее сложной в техническом отношении и наиболее тяжело переносимой для пациента. Процент послеоперационной летальности весьма высок, особенно в менее крупных региональных лечебных учреждениях, составляя около 20%, в крупных специализированных академических центрах этот показатель достигает 5% [14].

Отказ от радикальной операции определяется её травматичностью, а также высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, особенно при комплексе сопутствующих заболеваний [3, 70]. У больных пожилого и старческого возраста послеоперационные осложнения возникают в 41,9% случаев, а летальность достигает 29% [32].

В случае отказа от хирургического лечения из-за распространённости процесса или сопутствующей патологии лучевая терапия выступает как единственный возможный метод специального лечения, однако ее результаты можно считать не удовлетворительными с медианой выживаемости 6-10 месяцев и 3-летней выживаемостью менее 10% [118, 144].

В Китае провели исследование на 269 пациентах с резектабельным раком пищевода, которых разделили на две группы: только хирургическое лечение и только лучевая терапия. ДЛТ проводилась до СОД 68,4-71 Гр. Показатели 1-,3- и 5-летней выживаемости в группах были 93%, 62% и 37% против 89%, 56% и 35% соответственно [130].

В большом историческом обзоре, выполненном Earlam et al., включившем 49 исследований с более чем 8400 пациентов 1-,2- и 5-летняя выживаемость с применением лучевой терапии в монорежиме составила 18%, 8% и 6% соответственно [72]. Okawa et al сообщил о 5-летней выживаемости согласно стадии: для I- 20%, II-10%, III-3%, IV-0% [109]. Эти и другие полученные данные говорят о том, что проведение дистанционной лучевой тера-

пии в монорежиме можно рассматривать только как паллиативный метод лечения [118].

В настоящее время проведено множество рандомизированных исследований, сравнивающих ХЛТ и ЛТ. Однако в виде небольшого количества пациентов в этих исследованиях, различий в дозе и технике лучевой терапии в группах, а также нестандартных подходах к химиотерапии, эти данные трудно интерпретировать.

В исследовании RTOG 85-01[53, 66, 89] проведено сравнение 60 пациентов, получивших ДЛТ до СОД 64 Гр, и 61 пациента, получивших 50 Гр и 4 цикла ПХТ с включением цисплатина и 5-фторурацила. Медиана выживаемости составила 8,9 мес. против 12,5 месяцев в группе ХЛТ, 2-летняя общая выживаемость -10% против 38%, частота локальных рецидивов снизилась с 24% до 16%, частота генерализации в течение двух лет снизилась с 26% до 12%. Из-за значительных различий исследование было остановлено. Обновленные данные показали значение 5-летней выживаемости 26% для ХЛТ против 0% для ЛТ. Добавление химиотерапии улучшило показатели местного контроля, общей выживаемости и отдаленного метастазирования за счёт усиления побочных эффектов (гематологической токсичности и риска формирования свища) с 3% до 20% [66].

В исследовании RTOG 9405 оценили влияние подведенной дозы при проведении ХЛТ. Так 236 пациентов с местнораспространённым раком пищевода, получивших ХЛТ на основе цисплатина и 5-фторурацила, были разделены на 2 группы: низкой дозы 50,4Гр и высокой дозы 64,8Гр. Исследование было остановлено после получения промежуточных результатов. Частота смерти от осложнений лечения составила 2% против 10% в группе высокой дозы. 2-летняя общая выживаемость составила 40% и 31% соответственно [103].

В исследовании PRODIGE5, которое включало 134 пациента, сравнили роль выбранной схемы химиотерапии при стандартной дозе химиолучевой

терапии 50 Гр. Пациенты были разделены на 2 группы: FOLFOX и цисплатин с 5-фторурацилом. Онкологические результаты были сопоставимы. 3-летняя общая выживаемость составила 19,9% против 26,9%, но разница была статистически не достоверна ($p = 0.7$). Одна и шесть смертей в ходе лечения от токсических реакций были зафиксированы в группе FOLFOX и PF соответственно [65].

В исследовании FFCD 9102 попытались сравнить ХЛТ со стандартным трехмодальным подходом с включением хирургического компонента у пациентов с местнораспространённым раком грудного отдела пищевода T3-4N0-1. В исследование вошли 444 пациента. Изначально всем пациентам была проведена ХЛТ до СОД 46Гр, в последующем было разделение на 2 группы. В первой группе пациентам проведено хирургическое лечение, во второй группе- ХЛТ по СПЛИТ курсу до 66 Гр. 75% имели положительный край резекции. Не было различий в 2-летней выживаемости. При хирургии была выше смертность, которая составила 9% против 1%, и более низкое качество жизни. При СПЛИТ курсе ХЛТ было больше рецидивов (77% против 57 % при трёхмодальном лечении) [67].

Ряд авторов отмечают, что расщепленный курс ДЛТ имеет ряд преимуществ за счёт того, что за время перерыва нормальные ткани благодаря выраженной репарационной способности восстанавливают лучевые повреждения, а в опухоли частичная резорбция паренхимы приводит к реоксигенации гипо- и аноксических зон, что увеличивает ее радиочувствительность [37].

В исследовании RTOG 0246 вошли 36 пациентов с резектабельным раком грудного отдела пищевода T1-4N0-1M0, которым выполнялась индукционная химиотерапия до 2 циклов с цисплатином, фторурацилом и паклитакселом, затем проводилась химиолучевая терапия до СОД 50,4 Гр. Хирургическое лечение было выполнено только при наличии остаточной опухоли или рецидиве заболевания. Клиническая ремиссия достигнута у 42% пациентов

после только ХЛТ, с 5-летней выживаемостью 53%, против 33%, у кого клиническая ремиссия не была достигнута, но среди прооперированных пациентов она составила 41% [37].

Несмотря на преимущества ХЛТ над ЛТ [8, 36], это лечение характеризуется высокой токсичностью с развитием лучевых реакций 3 и 4 степени в 44% и 20% случаев соответственно и может быть проведено только у хорошо отобранной группы пациентов [86]. Представленные данные говорят о том, что в случае отказа от операции при раке грудного отдела пищевода необходимы новые подходы, способные повысить эффективность лечения и снизить токсичность.

Одним из способов доставки высокой дозы лучевой терапии с защитой окружающих тканей является проведение брахитерапии. Брахитерапия- это метод внутрисветного (контактного) облучения, когда радиоактивный источник помещается в непосредственной близости к опухоли, обеспечивая большую дозу в очаге, чем в смежных тканях [5, 64]. С внедрением в клиническую практику аппаратов для брахитерапии с шагающим источником излучения связываются определённые надежды на повышение эффективности паллиативного лечения опухолей пищевода [47]. В отличие от других опухолевых локализаций (предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи, женских половых органов), где БТ прочно завоевала и сохраняет лидирующие позиции, история применения брахитерапии при раке пищевода носит спорадический характер, а результаты её противоречивы. На протяжении многих лет продолжаются дискуссии о месте брахитерапии в комбинированном и комплексном лечении РП, методологии ее выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах [43].

Основные показания для проведения брахитерапии: купирование дисфагии, вызванной опухолевым стенозом, дополнительное воздействие на остаточную опухоль после проведенной ДЛТ, а также местный рецидив в области ранее проведенной ДЛТ [125].

Абсолютными противопоказаниями к БТ являются наличие пищеводно-медиастинальных, пищеводно-бронхолегочных свищей (или угроза их формирования при массивном изъязвлении стенки), инвазия в трахею, бронхи, аорту, активное опухолевое кровотечение [138]. Также брахитерапия противопоказана при декомпенсации сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, системных васкулитах, острых психических расстройствах. Препятствием к проведению внутрисполостной брахитерапии является опухолевый стеноз (при ширине просвета пищевода менее 8 мм), делающий невозможной установку аппликатора. В подавляющем большинстве случаев данное ограничение устраняется использованием методов эндоскопической реканализации [21].

До последнего времени в качестве источника ионизирующего излучения для аппаратов с автоматизированным автелоудингом использовался Ir^{192} , преимуществом которого является низкая энергия фотонов, что обеспечивает более резкий спад градиента дозы [23]. В связи с коротким периодом полураспада Ir^{192} его эксплуатация требует частой замены источника. Co^{60} , используемый в аппарате MultiSource компании Vebig, имеет период полураспада около 5 лет, что делает его применение экономически более рентабельным. Исследования показали, что различия параметров изотопов Co^{60} и Ir^{192} можно нивелировать за счет оптимизации дозного распределения при трёхмерном планировании [115].

В клинической практике брахитерапия чаще всего используется для купирования дисфагии [96, 98, 145]. В настоящее время для решения этой задачи доступны установка пищеводного стента, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, лазеротерапия, фотодинамическая терапия и аргоноплазменная коагуляция [10, 16, 26, 42, 69].

Применение стента обеспечивает достаточно быстрый эффект, однако при проведении брахитерапии он более длителен, так как идет воздействие на саму опухоль [55]. До 30 дней после процедуры профиль дисфагии был

лучше после установки стента, однако после 30 дней выживаемость без прогрессирования дисфагии была выше после брахитерапии. Установка стента в сравнении с 1 фракцией БТ с РОД 12 Гр сопровождается большей частотой осложнений (33% против 21%) [90]. Миграция стента и кровотечение встречаются в 8 и 7% случаев соответственно [17, 48, 127]. При ожидаемой продолжительности жизни при РП более 3 месяцев, проведение брахитерапии является предпочтительнее, чем установка стента [50, 128]. Несмотря на доказательную базу, брахитерапия для купирования дисфагии используется намного реже, чем стентирование пищевода [81, 114, 131, 142].

Amdal et al. попробовал сочетать установку стента с проведением брахитерапии, получив 4 осложнения у 21 пациента [51]. В Китайском исследовании применили уникальный стент, загруженный радиоактивными зёрнами I^{125} , что не только улучшило профиль дисфагии по сравнению с установкой обычного стента, но и улучшило выживаемость с медианой 177 против 147 дней [151].

Варианты применения брахитерапии в самостоятельном варианте для паллиативного лечения рака пищевода достаточно разнообразны: однократное внутрисветное облучение в дозе 10-12 Гр [57, 73, 84], два сеанса с РОД 6-8 Гр и интервалом в неделю [77, 124, 133], брахитерапия в разовой дозе 4.68 Гр до 4-5 фракций два раза в неделю [106], 3 фракции по 5,0 Гр два раза в неделю [85].

Sur et al. провел сравнение двух режимов паллиативной БТ у 232 пациентов. В первой группе СОД составила 18 Гр за 3 фракции, во второй- 16 Гр за 2 фракции. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии составила 7,8 и 6,3 мес., а общая выживаемость 9,1 и 6,1 мес., соответственно, данные были статистически не достоверными ($p>0,05$) [132].

В 2010 году МАГАТЭ провело рандомизированное исследование, включающее 6 стран, в котором 219 пациентов, получивших 2 фракции БТ с РОД 8 Гр и интервалом в неделю, были разделены на группу наблюдения и

группу, дополненной ДЛТ до СОД 30 Гр за 10 фракций. Получив улучшение по профилю дисфагии, авторы не достигли разницы в выживаемости, медиана которой составили 7,2 и 7,5 месяца соответственно [120]. Подобные результаты были получены еще в двух исследованиях [102, 132].

В немецком исследовании, которое сравнивало паллиативную БТ, паллиативный курс ДЛТ и сочетание БТ и ДЛТ, через 6 месяцев после лечения доля пациентов без дисфагии составили 37%, 90% и 92% соответственно. Авторы отмечают, что брахитерапия в монорежиме проводилась для более пожилых пациентов с худшим прогнозом [145]. Небольшие размеры исследований, а также предвзятость в выборе лечения у пациентов разных групп, не даёт возможность сделать однозначных выводов о сравнении паллиативной БТ с паллиативной ДЛТ или их сочетании [122].

Левченко и др. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова изучил роль БТ в качестве неоадьювантного лечения. В исследование вошло 83 пациента. В первой группе (29 человек) проводился предоперационный курс ДЛТ до СОД 40-45Гр, во второй группе (54 пациента) предоперационная БТ до СОД 21 Гр за 3 фракции с РОД 7 Гр. Всем больным синхронно с лучевой терапией было проведено два цикла ПХТ по схеме РФ. Полный эффект достигнут в 34,7% в группе брахитерапии и 30% в группе с применением ДЛТ. Медиана выживаемости увеличилась до 29 мес. в сравнении с 14 мес. при проведении только хирургического лечения ($p=0.001$) [27].

В виду локального воздействия на опухоль с небольшой глубиной проникновения, БТ чаще применяют в сочетании с ДЛТ, как дополнительное воздействие на остаточную опухоль [59, 87]. Оптимальные дозы и режимы ДЛТ и БТ до сих пор вызывают множество дискуссий [43]. В ранних работах Kumar et al. исследовал переносимость брахитерапии после проведенной дистанционной лучевой терапии до 50 Гр. Он использовал 1 фракцию с различной дозой: 8-10 Гр, 10-12 Гр и 12-15 Гр. Осложнения увеличивались пропор-

ционально дозе, составив 6%, 20% и 70% соответственно. Автор сделал вывод, что БТ с РОД 8-10 Гр характеризуется приемлемой токсичностью [95].

В 2017 году был проведен крупный мета-анализ для определения роли БТ для купирования дисфагии, который включал 6 проспективных исследований и 623 пациента. Было показано, что СЛТ обеспечивает лучший эффект по купированию дисфагии в сравнении с брахитерапией в монорежиме, решающее значение имеет общая доза и количество фракций [80].

Большинство исследований по сочетанной лучевой терапии с использованием брахитерапии ретроспективные, не имеющие групп сравнения, основные из них представлены в таблице 1.

Stahl et al. [128] сравнил сочетанную лучевую терапию со стандартным трёхмодальным подходом на 172 пациентах с местнораспространённым раком грудного отдела пищевода T3-4N0-1M0. Вначале все пациенты получили индукционную химиотерапию на основе 5-фторурацила, лейковорина, этопозида, цисплатина, затем они были разделены на 2 группы. В первой группе проведена ХЛТ до СОД 40 Гр с цисплатином и этопозидом с последующей операцией, во второй группе- сочетанная ЛТ (ДЛТ до СОД50 Гр с последующим бустом в виде брахитерапии до СОД64-65 Гр). При хирургическом лечении позитивный край резекции встречался в 35%. 5-летняя выживаемость составила 28% против 12%, медиана выживаемости 16 и 15 месяцев соответственно.

В России наибольший опыт сочетанной лучевой терапии больных раком пищевода с применением брахитерапии высокой мощности накоплен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова [12]. Лучевую терапию в самостоятельном варианте получили 158 человек: 69- только ДЛТ, 35- только БТ, 54 – сочетанную ЛТ. При сочетанной ЛТ использовалась комбинация ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 40 Гр) и брахитерапия. БТ пищевода выполнялась в двух режимах. Первый режим - РОД 7 Гр, один раз в неделю, СОД 21 Гр; второй режим - РОД 10 Гр, один раз в неделю, СОД 20 Гр.

Таблица 1. Исследования по применению сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода при отказе от операции

Автор	n	ДЛТ, доза	БТ	Локаль-ный контроль	Осложнения	Общая выживаемость
Yorozu et al. (1999) [150].	16 9	40-61 Гр	8-24 Гр (4-6 Гр за фракции)	40-80% (2-летний)		20-70% (2-летняя)
Okawa et al.(1999)[10].	10 3	60 Гр	10 Гр(5 Гр за фракцию)			20% (5-летняя)
Gaspar et al (2000) [83].	49	50 Гр	10-15 Гр (5 Гр за фракцию)	37% (1-летний)	Свищ 12% Другая токсичность 59 %	49 % (1-летняя)
Muijs et al. (2012) [105].	62	60 Гр	12 Гр (6 Гр за фракцию)	71 % (1-летний)	Перфорация 11% Стриктура 16 %	11% (5-летняя)
Murakami et al (2012) [106].	87	50-61 Гр	10 Гр (2-2,5 Гр за фракцию)	49% (5-летний)	Острые эффекты 34% Поздняя токсичность 20 %	31% (5-летняя)
Tamaki et al. (2012) [137].	54	56-60 Гр	9 Гр (3 Гр за фракцию)	79% (5-летний)	Поздняя токсичность 10 %	61% (5-летняя)
Welsch 2016[146].	28	30-40 Гр	10-14 Гр (5-7 Гр за фракцию)			17% (2 летняя)
Дворецкий С.Ю.и д.р.(2016) [12].	54	40 Гр	20-21 Гр (7-10 Гр за фракцию)			6,6%(3-летняя)
Pareek (2018) [117].	20	50 Гр	10 Гр (5 Гр за фракцию)			Медиана выживаемости 12 месяцев

Брахитерапия пищевода начиналась либо за неделю до ДЛТ, либо неделю спустя или на фоне проведения ДЛТ. Показатели 3-летней выживаемости составили 6,9%; 3,3%; 6.6%. Медиана выживаемости составила 15, 12 и 11 месяцев. Данные были статистически не достоверны. Авторы не получили различий в выживаемости при ДЛТ и сочетанной лучевой терапии.

Данные литературы показывают, что, несмотря на позитивные моменты, роль брахитерапии в сочетанной лучевой терапии больных раком грудного отдела пищевода при отказе от хирургического лечения в настоящее время не определена и требует дальнейшего изучения.

Исследования по применению брахитерапии у больных раком пищевода достаточно противоречивы и трудно сопоставимы друг с другом в виду того, что у них разнятся не только применяемые режимы, но и техника выполнения процедуры, используемые интрастаты, методика предписания дозы и способы топометрии.

В ранних исследованиях о топометрии опухоли судили по данным ФГС, где указывалась верхняя и нижняя граница опухоли относительно резцов. Такой метод недостаточно надёжен, к тому же бывают ситуации, когда опухолевый стеноз не проходим для эндоскопа, но просвет пищевода достаточен для установки интрастата. В таких случаях использовались различные методы реканализации, которые сами по себе являются травматичными и могут приводить к осложнениям [34, 35].

Рентгенологический контроль с установленным интрастатом не дает информации о расположении опухоли относительно интрастата. Контрастировать пищевод барием с установленным интрастатом невозможно. Эту задачу можно решить, используя компьютерную томографию [112]. Однако это затрудняет логистику, повышает стоимость лечения, к тому же визуализация опухоли без контрастирования может быть затруднена. В отличие от брахитерапии шейки матки, где используется несколько интрастатов и возможна трёхмерная оптимизация дозы [41], при брахитерапии рака пищевода приме-

няется только один интрастат и расчёт ведётся на глубину [28]. Для планирования лечения необходимо знать только верхнюю и нижнюю границы опухоли. Ряд авторов предлагают эндоскопически устанавливать рентгенконтрастные маркеры на границы опухоли [94] или проводить МРТ с установленным интрастатом [54], что является еще более трудоёмким и дорогим процессом.

Помимо топографии, важное значение имеет толщина, используемого интрастата. Так в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова использовался тонкий 6 мм интрастат. [22]. В других учреждениях для уменьшения дозной нагрузки на слизистую и предотвращения ацентрального расположения было предложено использовать специальные надувные баллоны [62] или толстые интрастаты по типу бужа [74]. Во всех случаях, где это возможно предпочтительнее использовать более толстые аппликаторы, что является профилактикой некроза и формирования свищей [79]. В толстые интрастаты с зауженным концом по типу бужа, можно устанавливать тонкие эндостаты, куда непосредственно выгружается радиоактивный источник, для увеличения расстояния между радиоактивным элементом и слизистой пищевода. В связи с тем, что интрастат имеет сужение на переднем конце полностью не проходимое для эндостата, конечное положение интрастата и эндостата различны. Это расстояние не является стандартным и зависит от толщины используемого интрастата и степени его изгиба при установке в пищевод с заведением нижнего конца интрастата в желудок. Данная проблема послужила основой для разработки оригинального способа топографии для проведения брахитерапии рака пищевода, предложенного нами в этом исследовании.

Подводя итоги обзору литературы, необходимо подчеркнуть, что лечение больных раком грудного отдела пищевода является довольно сложной проблемой. С одной стороны, высокий процент осложнений и достаточно низкие показатели выживаемости после хирургического лечения, особенно у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, ставит вопрос о целесооб-

разности проведения операции у данной категории пациентов. С другой стороны, результаты консервативного лечения с применением дистанционной лучевой терапии также нельзя считать удовлетворительными. Подведение СОД свыше 50 Гр на первичный очаг, ограничено толерантностью окружающих тканей (спинной мозг, сердце и лёгкие), однако эту дозу нельзя считать тумороцидной. Применение брахитерапии позволяет увеличить дозу на первичный очаг, без увеличения лучевой нагрузки на окружающие ткани. Ввиду различий в режимах применения брахитерапии в плане сочетанной лучевой терапии, в методике её проведения, используемых интрастатов и радиоактивных изотопов, и как следствие в полученных противоречивых результатах, применение БТ не является стандартным подходом, что и определило актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В исследование было включено 200 первичных пациентов с локализованным и местнораспространённым раком грудного отдела пищевода, которым ввиду распространённости основного процесса, сопутствующей патологии или их сочетания было отказано в хирургическом лечении.

Критерии включения в исследование:

- Первичные пациенты с локализованным и местнораспространённым раком грудного отдела пищевода
- Морфологическая верификация процесса
- Отсутствие отдалённых метастазов
- Отсутствие достоверных данных за инвазию в соседние органы
- Отказ от хирургического лечения.

Критерии исключения из исследования:

- Наличие отдалённых метастазов
- Наличие достоверных данных за инвазию в окружающие органы по данным КТ или эндоскопических методов исследований
- ECOG 3-4, индекс Карновского <50%
- Наличие или угроза формирования свища пищевода до лучевой терапии или его появление в ходе лечения
- Распад опухоли с угрозой массивного кровотечения.

В качестве основного метода лечения все пациенты получили самостоятельный курс лучевой терапии в период с 2008 по 2018 год. В зависимости от метода лучевой терапии и подведенной дозы, все пациенты, включенные в исследование, были распределены на три группы.

- *Группа А* (n = 54) – пациенты, получившие курс сочетанной лучевой терапии, который включал в себя проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40-50 Гр с последующим выпол-

нением двух сеансов внутриволостной брахитерапии высокой мощности источником Co^{60} с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю до СОД 14 Гр, что по изоэффекту соответствовало 24 изоГр. Общая СОД с учётом дистанционного этапа составила 64-74 изоГр.

- *Группа В* (n = 76) – пациенты, получившие только ДЛТ по СПЛИТ-курсу до радикальных доз 60-70 Гр.

- *Группа С* (n = 70) – пациенты, получившие только ДЛТ, но с учётом общего статуса, сопутствующей патологии и распространённости процесса СОД была ограничена дозой 40-50 Гр.

Распределение пациентов на группы осуществлялось по территориальному принципу. Брахитерапевтический буст получали все пациенты, территориально закрепленные за радиотерапевтическим отделением общего профиля Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (РООП ЧОКЦОиЯМ) начиная с 2011 года. Остальные пациенты, получавшие лечение амбулаторно или с коек хирургических отделений, а также в радиологических отделениях городов Копейска, Миасса и Магнитогорска получали только дистанционную лучевую терапию. Технически и методически проведение дистанционной лучевой терапии не отличалось в зависимости от территориального места её проведения и соответствовало всем рекомендациям для 2D лучевой терапии. Выбор СОД при дистанционной лучевой терапии определялся выраженностью сопутствующей патологии. Так, пациентам с выраженной хронической обструктивной болезнью лёгких, стенокардией напряжения, нарушением ритма сердца, общей истощённостью на фоне дисфагии подводилась доза 40-50 Гр. В остальных случаях СОД составляла 60-70 Гр. При решении вопроса о проведении брахитерапии сопутствующая патология не имела решающего значения. Основным фактором являлась возможность установки интрастата дистальнее опухоли, то есть отсутствие полной обструкции с сохранением просвета пищевода более 4-5 мм.

Для анализа информации источником исследования была использована первичная медицинская документация: истории болезни стационарного больного, амбулаторные карты, технологические карты лучевой терапии, а также данные популяционного канцер регистра. Подробный дизайн исследования представлен на рисунке 1.

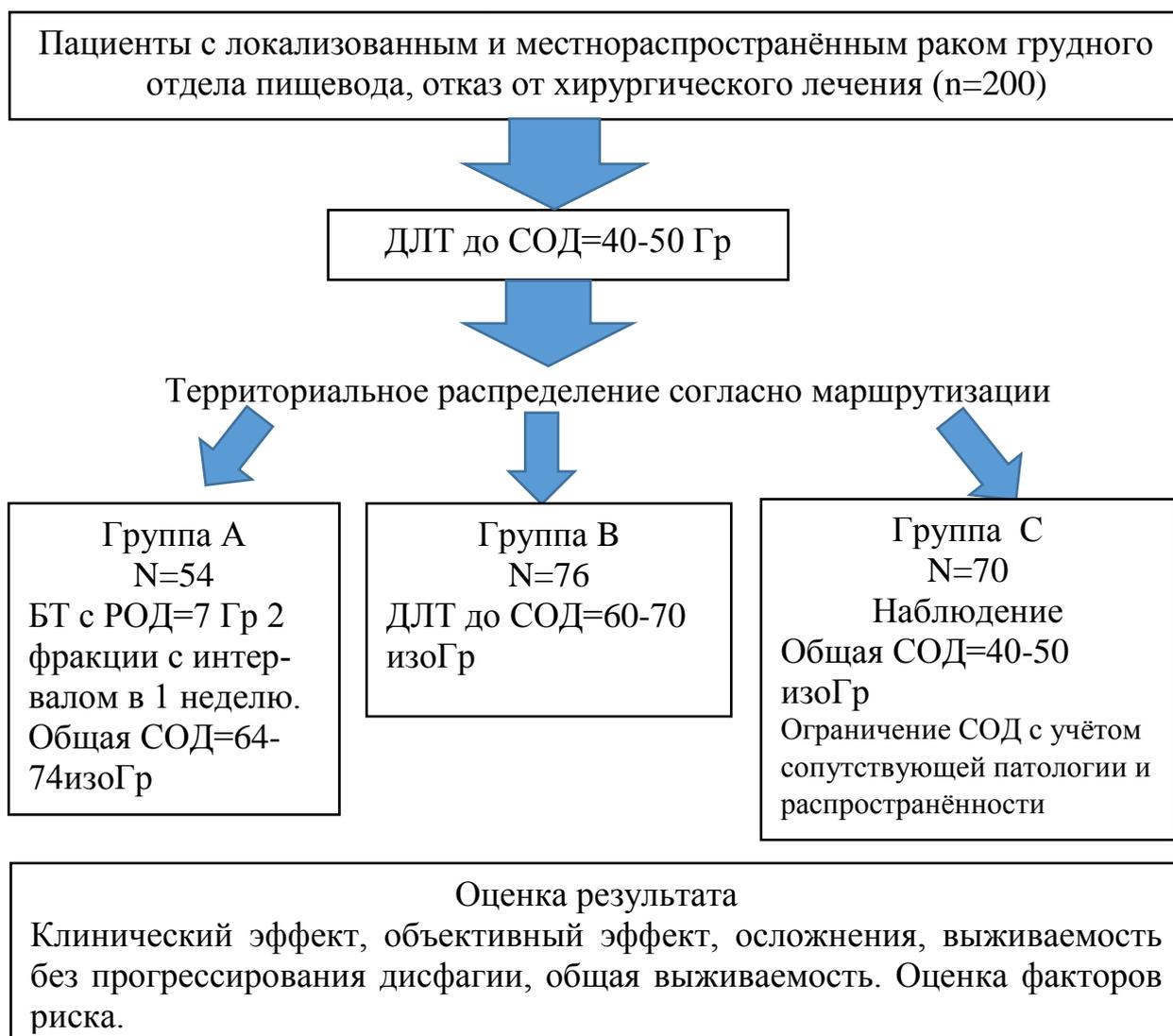


Рис. 1 Дизайн исследования самостоятельной лучевой терапии у больных раком пищевода.

2.2. Клиническая характеристика исследованных больных

Проанализированы результаты лечения у 200 пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода, где

лучевая терапия была основным методом лечения. В зависимости от подведенной дозы и способа ее доставки все пациенты были разделены на 3 группы. Группа А (N=54)- группа сочетанной лучевой терапии, включающая в схему лечения проведение ДЛТ и внутриволокнистой брахитерапии высокой мощности на основе Co^{60} . Группа В (N=76) – группа ДЛТ до высоких суммарных очаговых доз 60-70 Гр (медиана 66 Гр). Группа С (N=70) - группа ДЛТ до СОД 40-50 Гр (медиана 46 Гр). Формирование групп производилось с учетом критериев включения и исключения из исследования.

Средний возраст всех пациентов составил 66 ± 5 лет, медиана возраста – 66 лет. Большинство пациентов в исследуемых группах находились в возрасте от 55 до 75 лет, что составило 74% от общего количества больных. Пациентов других возрастных групп насчитывалось 26 %. Средний возраст в группе А составил $65,5 \pm 5,5$ лет (медиана - 64 года), в группе В- 66 ± 7 лет (медиана - 67 лет), в группе С- 66 ± 5 лет (медиана - 65 лет). Во всех группах преобладали мужчины. Соотношение мужчин и женщин среди всех пациентов составило 17 к 3. Более подробно распределение по полу и возрасту в группах представлено в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2. Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от пола и возраста

Характеристика	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	p АВ	группа С ДЛТ 40- 50Гр n=70	p АС
Мужчины	81% (44)	84% (64)	0,68	89% (62)	0,27
Женщины	19% (10)	16% (12)		11% (8)	
До 60 лет	26% (14)	33% (24)	0,97	22% (15)	0,58
60-70 лет	46% (25)	33% (24)		46% (32)	
Более 70 лет	28% (15)	34% (25)		32% (22)	

Как следует из таблицы 2, во всех группах преобладали мужчины в возрастной группе 60-70 лет. Таким образом, пациенты всех групп были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

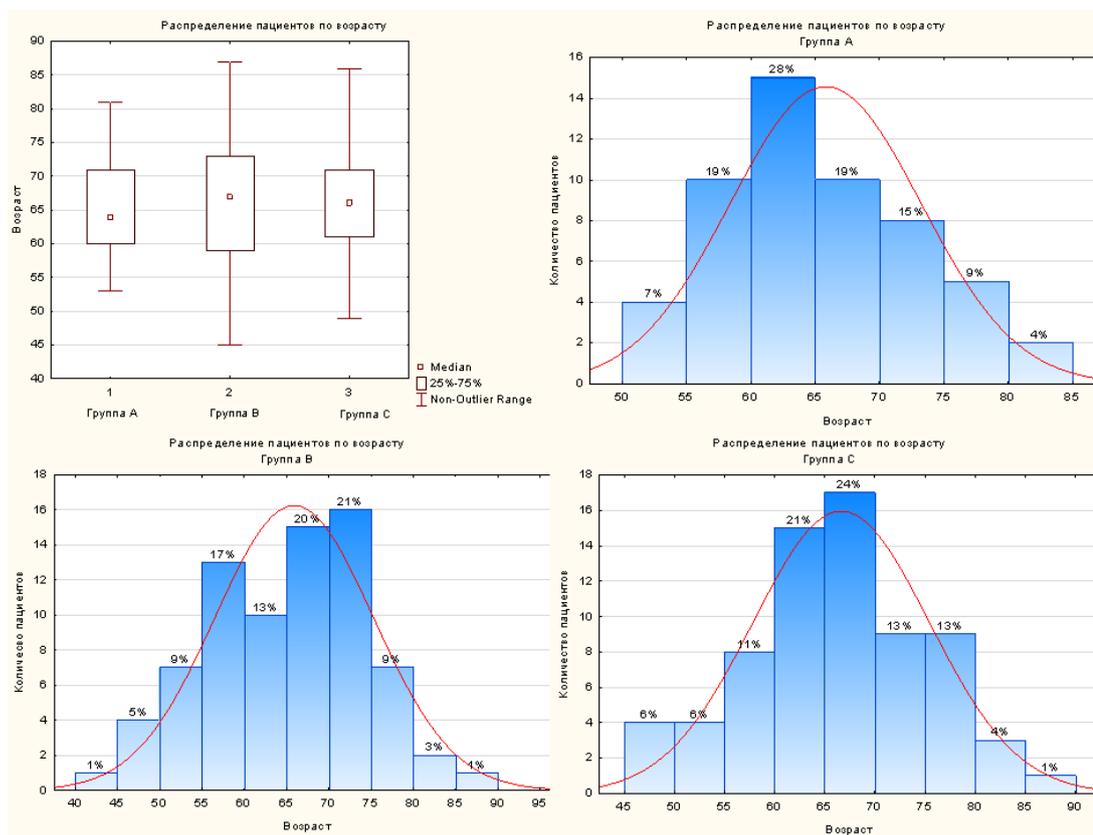


Рис.2 Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от возраста.

Наиболее часто опухоль локализовалась в средней и нижней трети грудного отдела пищевода, вместе они составили 75% от всех пациентов. Распространённый рак, занимающий по протяженности более одного отдела (более 8 см), составил 14 % от всех пациентов. Более подробный анализ распределения пациентов относительно локализации и распространённости опухоли по группам представлен в таблице 3. Наиболее часто распространённый рак встречался в группе С, что объясняет выбор уровня подведенной дозы, однако различия статистически не значимое ($p=0,09$) в сравнении с группой А. Подавляющее число пациентов имели распространённость Т3, что составило 82% (160 пациентов).

Подозрение на инвазию опухоли в окружающие ткани по данным компьютерной томографии имели 8% пациентов, что классифицировалось как Т4, однако у 17% пациентов, которые классифицировались как Т3, также по данным компьютерной томографии выставлялось подозрение на инвазию.

Наиболее часто местнораспространённый рак категории Т4 встречался в группе С. Около 20% пациентов имели данные за поражение внутригрудных лимфоузлов

Таблица 3. Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от локализации и распространённости опухоли

	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60- 70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40- 50Гр n=70	р АС
Локализация					
Верхняя треть	13% (7)	16% (12)	0,59	7% (5)	0,09
Средняя треть	44% (24)	38% (29)		46%(32)	
Нижняя треть	37%(20)	33%(25)		26%(18)	
Распространённый	6%(3)	13%(10)		21%(15)	
Распространённость по категории Т					
Т2	9%(5)	14%(11)	0,27	4%(3)	0,18
Т3	84%(45)	81%(61)		84%(59)	
Т4	7%(4)	5% (4)		11%(8)	
Т3 (подозрение на инвазию)	11% (6)	13%(10)	0,98	13 % (9)	0,39
Распространённость по категории N					
N0	78%(42)	78%(59)	0,98	83%(58)	0,63
N1-2	22% (12)	22%(17)		16%(12)	
Стадия заболевания					
II	66,6%(36)	75%(57)	0,23	78,6%(55)	0,50
III	26% (14)	19,8%(15)		10% (7)	
IVA	7,4% (4)	5,2% (4)		11,4% (8)	

Средняя протяжённость опухоли в группе А составила 5 ± 1 см (медиана - 5 см), в группе В - $5,5 \pm 1,5$ см (медиана - 6 см), в группе С - $6,5 \pm 1,5$ см (медиана - 7 см). Из рисунка 3 видно, что наибольшую протяжённость опухоли имели пациенты в группе С. При сравнении групп по локализации и распространённости процесса статистических различий получено не было ($p > 0,05$).

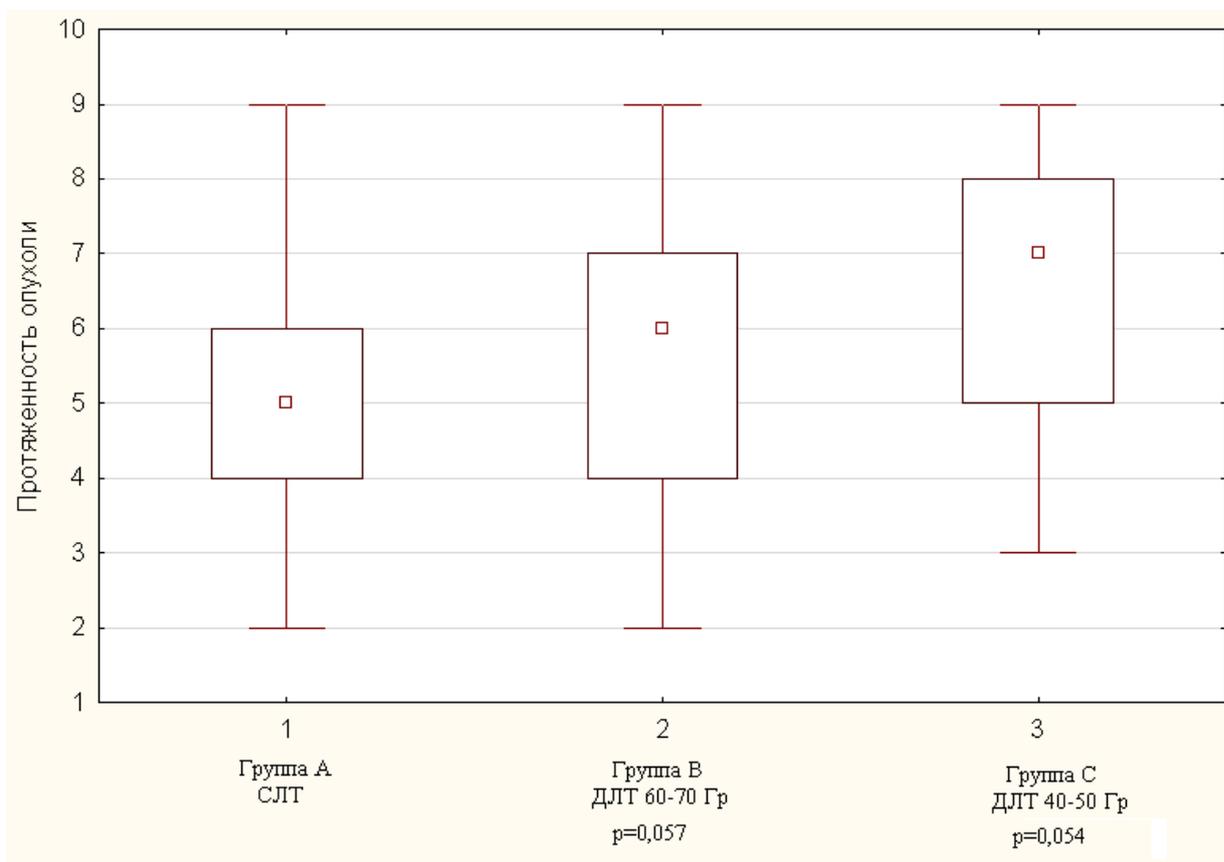


Рис.3 Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от протяжённости опухоли.

Все пациенты, включенные в исследование, имели гистологическую верификацию процесса. Наиболее распространённой формой опухоли в исследуемых группах был плоскоклеточный рак, который составил 88%. Аденокарцинома встречалась в 12 % случаев. Более подробный анализ по группам представлен на рисунке 4 и в таблице 4.

Среди плоскоклеточного варианта в зависимости от степени дифференцировки опухоли распределение пациентов было следующее: G1-81 (46,3%) случай, G2-64 (36,6%), G3-26 (14,8%) и G4 -4 (2,3%).

Во всех группах наиболее часто встречались высоко и умеренно-дифференцированные опухоли. По гистологическому строению опухоли группы были сопоставимы со значением $p > 0,05$.

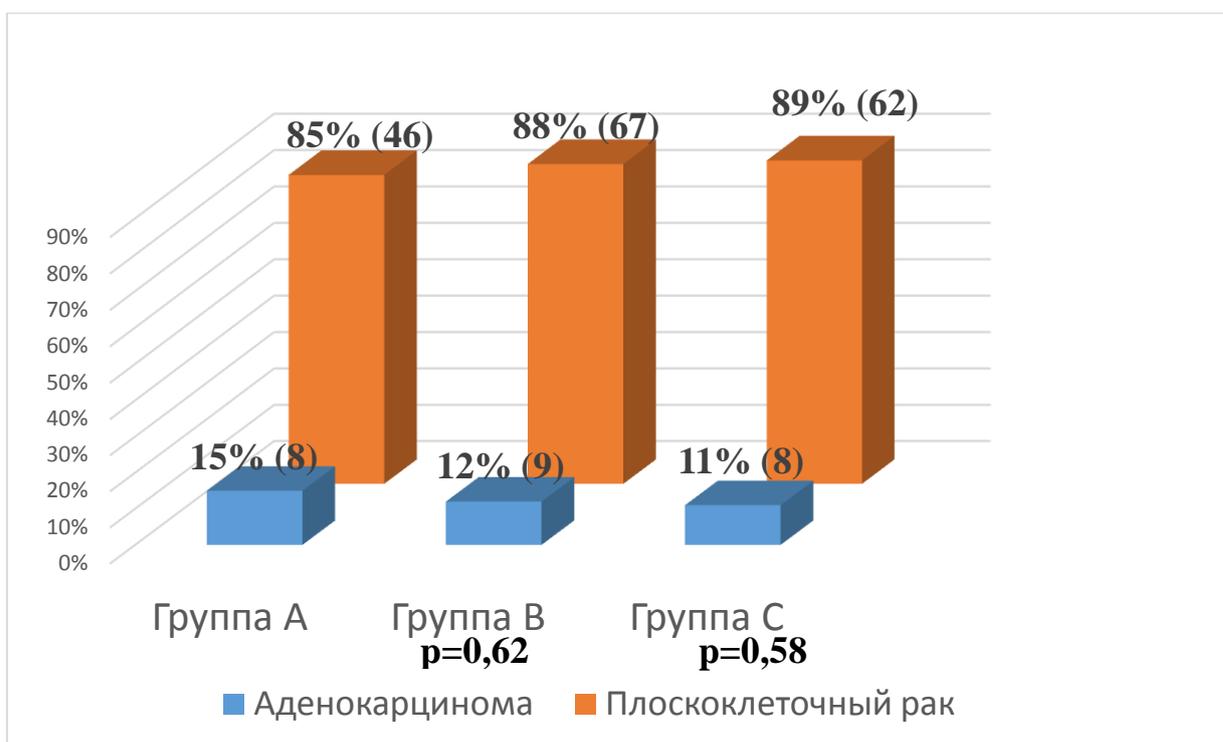


Рис.4 Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от гистологического вида опухоли.

Таблица 4. Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Степень дифференцировки	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
G1	23 (46%)	28 (41,7%)	0,65	30 (48,4%)	0,71
G2	18 (36%)	23 (34,3%)		23 (37,1%)	
G3	4 (8%)	13 (19,4%)		9 (14,5%)	
G4	1(2%)	3 (4,4%)		0	

Условно мы выделили три причины отказа от хирургического лечения. В первом случае это была местная распространённость процесса, во втором - выраженная сопутствующая патология, в третьем - сочетание этих причин. Распределение по группам представлено в таблице 5.

Отказ от хирургического вмешательства в 27 % случаев (54 пациента) был обусловлен местной распространённостью процесса у соматически сохранных пациентов, в 42% случаев (84 пациента) имело место выраженная

сопутствующая патология, то есть при наличии резектабельного процесса пациенты были неоперабельны, в 31% случаев (62 пациента) имело место сочетание распространённого процесса и сопутствующей патологии (самая неблагоприятная категория пациентов, однако общий статус, которых позволял провести курс лучевой терапии). Все группы были сопоставимы со значением $p > 0,05$.

Таблица 5. Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от причины отказа от хирургического лечения

Причина отказа от хирургического лечения	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	p АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	p АС
Распространённость процесса	17%(9)	37%(28)	0,42	24%(17)	0,57
Сопутствующая патология	61%(33)	32%(24)		39%(27)	
Сочетание распространённости процесса и сопутствующей патологии	22% (12)	32%(24)		37%(26)	

Дисфагия или нарушение глотания, является ведущим клиническим проявлением рака пищевода. Зачастую степень дисфагии и возможность энтерального питания значительно влияет на общее состояние пациента, что определяет выбор и саму возможность специальных методов лечения. В нашем исследовании применялась общепризнанная классификация дисфагии, предложенная профессором А.И. Савицким [29]:

I стадия – затруднение при глотании твердой пищи

II стадия – затруднение при глотании кашицеобразной пищи

III стадия – затруднение при глотании жидкости

IV стадия – полная непроходимость.

Распределение пациентов по группам с учётом профиля дисфагии представлено в таблице 6.

Таблица 6. Распределение больных раком пищевода по группам относительно степени дисфагии

Степень дисфагии	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
1	39%(21)	25% (19)	0,07	24%(17)	0,057
2	39%(21)	47%(36)		43%(30)	
3	20%(11)	17% (13)		27%(19)	
4	2%(1)	11% (8)		6%(4)	

Выраженная дисфагия 3-4 степени имела место у 29% (58) пациентов всех групп. Наибольшее количество пациентов с выраженной дисфагией наблюдалось в группе С. Всего перед началом лучевой терапии для обеспечения адекватного питания гастростома была наложена у 16 пациентов, что составило 8 %, в группе А у 1 (2%), в группе В у 8 (10%), в группе С у 7 (10%). Пищеводные стенты были установлены по 1 пациенту из групп В и С.

Для уменьшения выраженности дисфагии перед началом лучевой терапии эндоскопическая лазерная коагуляция и фотодинамическая терапия проведена у 22% (44) пациентов. Более подробно по группам представлено на рисунке 5.

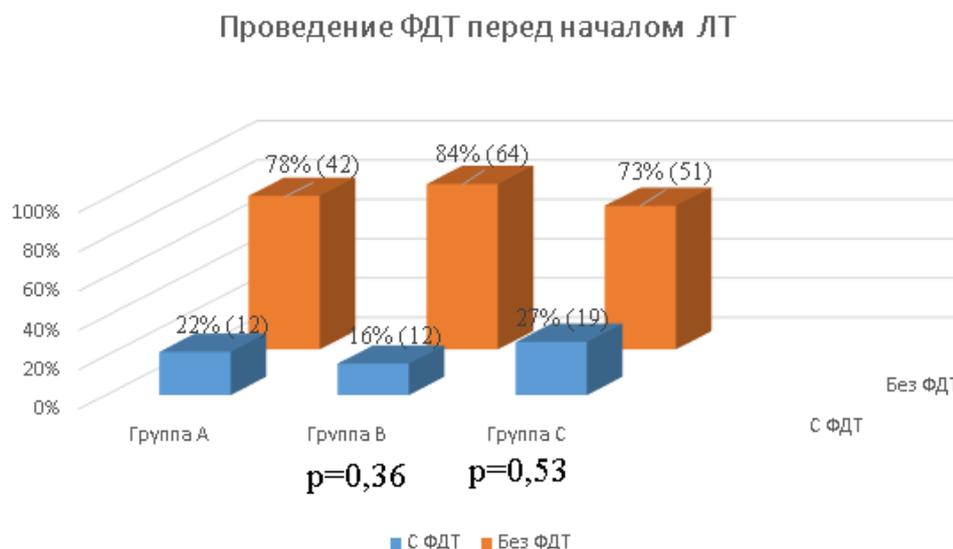


Рис. 5. Распределение больных раком пищевода по группам в зависимости от проведения фотодинамической терапии.

Распределение пациентов в группах по профилю дисфагии, а также проведению фотодинамической терапии было сопоставимо и не имело статистически значимых различий с показателем $p > 0,05$.

Стандартным лечебным подходом при местнораспространённом раке пищевода является проведение химиолучевой терапии [46].

Большинство авторов считают, что при планировании комбинированного лечения с проведением операции, предоперационный курс лучевой терапии без использования химиотерапии не улучшает результаты в связи с низкой чувствительностью [108]. В случае невозможности проведения предоперационного курса химиолучевой терапии для таких пациентов предпочтительно выполнение хирургического этапа с последующим проведением адъювантной химиотерапии или проведение неoadъювантной химиотерапии [11].

В нашем исследовании радиомодификация проводилась по схеме цисплатин $75-100\text{мг}/\text{м}^2$ в 1-й день + 5-фторурацил $750-1000\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, длительные инфузии в 1-4 дни каждые 4 недели. Распределение пациентов по группам с учётом проведения радиомодификации химиотерапевтическими препаратами представлено на рисунке 6.

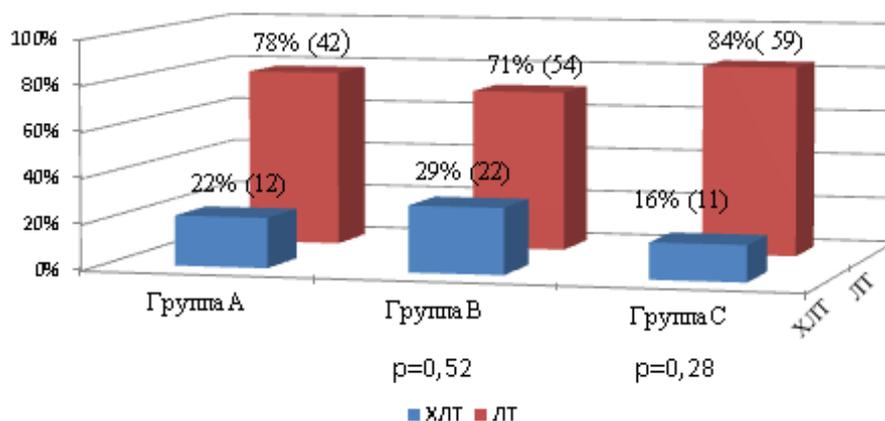


Рис. 6. Распределение больных раком пищевода по группам относительно проведенной радиомодификации химиопрепаратами.

Пациенты, вошедшие в исследование, которым было отказано в хирургическом лечении, в значительно большей степени имели противопоказания к проведению химиотерапии, что было обусловлено возрастом, сопутствующей патологией, нарушением питания и общим состоянием. Зачастую проведение только лучевой терапии был единственным вариантом специального лечения.

Лучевая терапия на фоне радиомодификации химиопрепаратами была проведена у 45 пациентов, что составило 22,5%. Больше всего химиолучевое лечение получили пациенты группы В, меньше - в группе С, однако эти различия были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

2.3 Методики лучевой терапии рака грудного отдела пищевода

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт-60 (Theratron Elite Theratron Equinox, TERABALT) и на линейных ускорителях электронов (Philips SL-75 и Philips SL-20). Лечение проводилось согласно международным рекомендациям для конвенциональной лучевой терапии [7,56]. Предлучевая подготовка осуществлялась на рентгеновском симуляторе (NUCLETRON SIMULIX EVOLUTION). Дистанционная лучевая терапия проводилась в положении пациента на спине без использования фиксирующих приспособлений. В объём облучения включалась первичная опухоль с отступом 3-5 см в кранио-каудальном направлении. Для захвата параэзофагеальной клетчатки использовался отступ 2 см по бокам. При локализации опухоли в верхней трети грудного отдела пищевода дополнительно в объём облучения включались нижние шейные лимфоузлы, при локализации опухоли в нижней трети грудного отдела пищевода в объём дополнительно включались абдоминальный отдел пищевода, верхние отделы желудка и парагастральная клетчатка. Учитывая паллиативный характер лечения данной группы пациентов, применялось 2-D планирование с использованием двух противоположащих полей (рисунок 7).

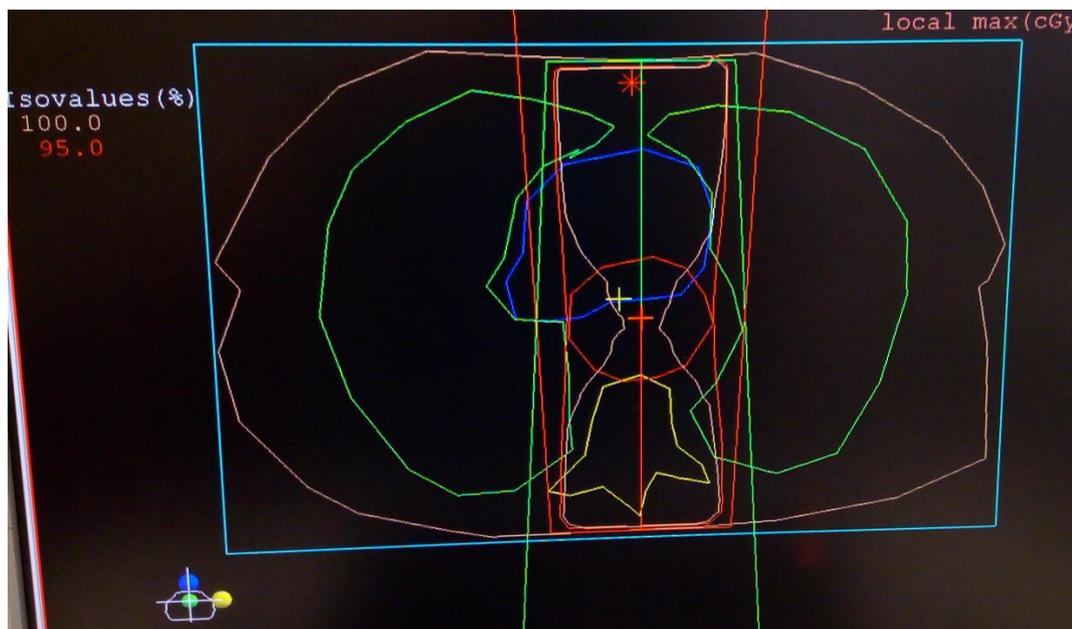


Рис. 7. Пример дозного распределения при планировании лучевой терапии рака пищевода с использованием двух противоположных полей.

После подведения дозы в 40-50 Гр через 3-4 недели проводилось уменьшение полей. Планирование осуществлялось по срединному срезу, который изготавливался на основе данных, полученных при проведении компьютерной томографии на аппарате TOSHIBA AQUILION 64. В объем облучения включалась опухоль + 2 см в кранио-каудальном направлении с латеральными отступами от пищевода 1 см. В большинстве случаев использовалось 3 поля: одно переднее и 2 задних под углами - с подведением СОД до 60-70 Гр при планировании СПЛИТ курса (рисунок 8).

Предельно допустимые дозы для критических органов были определены согласно международным рекомендациям для конвенциональной лучевой терапии [75]. Основным лимитирующим фактором при облучении опухолей пищевода являлась толерантность к облучению спинного мозга. Поскольку спинной мозг является серийным органом, поражение какого-либо участка (точки) в нем может привести к необратимой потере функции (миелопатия, парез, парезия) всех нижележащих отделов. Допустимой толерантной дозой для спинного мозга принято считать 50-54Гр. Этот фактор

стал одним из главных лимитирующих критериев при выборе полей облучения и суммарных доз.

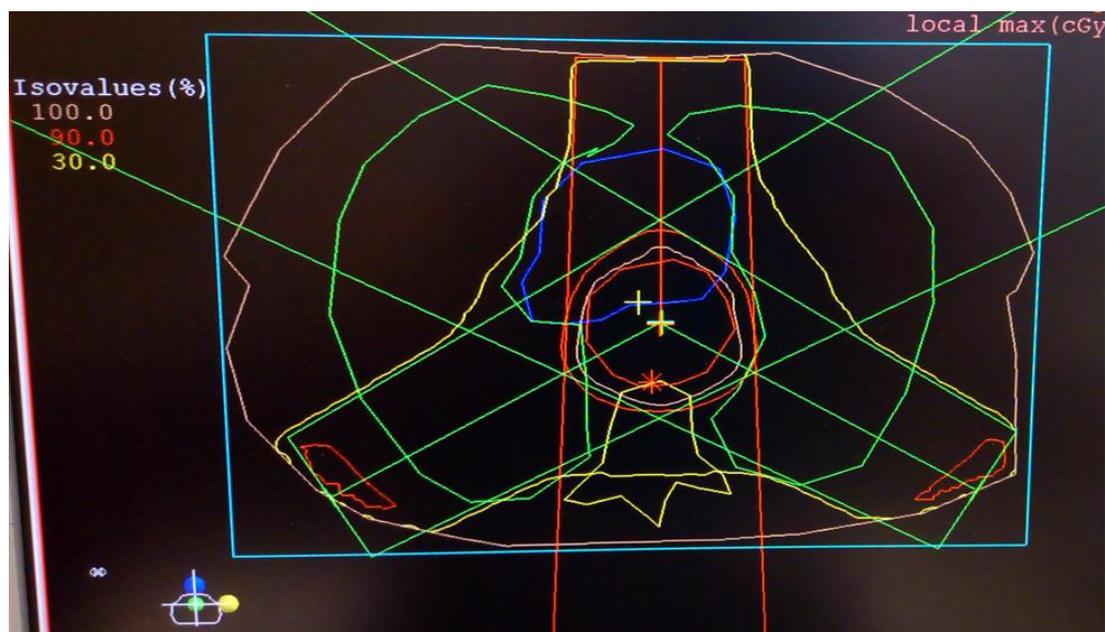


Рис. 8. Пример дозного распределения при планировании лучевой терапии рака пищевода с использованием трёхпольной методики.

Брахитерапия выполнялась через 3-4 недели после завершения дистанционной лучевой терапии. Лечение проводилось на аппарате MultiSource компании Vebig, использующий радиоактивный источник высокой мощности Co60. В объём облучения согласно международным рекомендациям входила опухоль+ 2 см в кранио-каудальном направлении. Предписание дозы осуществлялось на 1 см от центральной оси при использовании интрастатов диаметром менее или равным 1 см, или на 0,5 см от стенки интрастата при использовании интрастатов диаметром более 1 см [138]. В рамках данного исследования была разработана собственная методика топографии опухоли и применяемых интрастатов и эндостатов при проведении внутрисполостной лучевой терапии, которая более подробно будет описана далее.

Во всех случаях лучевая терапия проводилась в соответствии с принципами радиационной безопасности и в рамках международных

рекомендации для неконформной дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

2.4. Методики оценки результатов исследования.

В качестве критериев эффективности проведенного лечения выступали субъективная оценка в виде уменьшения выраженности дисфагии по данным опроса пациентов через 3-6 недель после окончания лечения и объективные данные динамики опухоли по данным ФГС, рентгеноскопии, при необходимости компьютерной томографии, выполненные в те же сроки.

Также выполнялись рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и шейных лимфоузлов для исключения генерализации процесса.

Для оценки контроля над дисфагией был выбран параметр, выживаемость без прогрессирования дисфагии, который рассчитывался подобно общей выживаемости, но временной промежуток выбирался с момента окончания лучевой терапии до момента увеличения дисфагии на минимум 2 ступени вверх или до необходимости наложения гастростомы, а также смерти от любой причины [145]. Основным критерием отдаленных результатов была общая выживаемость (ОВ) на сроках от одного до трёх лет, которая рассчитывалась с момента постановки диагноза до наступления летального случая вследствие любой причины.

Данные о пациентах и проведенном лечении были получены из амбулаторных карт и историй болезни пациентов, а также процедурных карт лучевой терапии и данных популяционного ракового регистра. Стадирование опухоли производилось на основании международной классификации TNM 7-го пересмотра. Степень регрессии опухоли оценивалась по критериям ВОЗ [111].

Данные о пациентах были сформированы в виде таблиц и перенесены в статистическое программное обеспечение Statistica версии 10. Расчет показателей выживаемости проводился с использованием указанного

программного продукта с помощью таблиц времен жизни, построением кривых выживаемости по методу Каплан-Мейера. Сравнение данных между группами выполняли согласно критерию Log-rank. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась критериями Мани Уилсона. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таким образом, подведя итог вышесказанному, можно утверждать, что выбранные нами группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и распространённости первичной опухоли, гистологическому ее варианту, причине отказа от хирургического лечения, профилю дисфагии и проведенной радиомодификации и могут использоваться для статистического анализа. Лечение данной категории пациентов проводилось, исходя из международных стандартов и рекомендаций, с применением оборудования для проведения лучевой терапии, отвечающим всем требованиям безопасности и эффективности.

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА ТОПОМЕТРИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПИЩЕВОДА

В рамках данного исследования была разработана собственная методика топометрии при проведении внутрисполостной лучевой терапии (получен патент на изобретение №2698904).

На подготовительном этапе за 1-2 дня до первого сеанса брахитерапии, выполнялась разметка на симуляторе. Пациенту проводилась рентгеноскопия пищевода в положении, занимаемом при последующем сеансе брахитерапии (на спине с расположением рук за головой, рисунок 9). Контрастирование осуществлялось при помощи сульфата бария. Таким образом, на рабочей станции симулятора получались цифровые изображения, отражающие область сужения пищевода и расположение опухоли (рисунок 10). Верхняя и нижняя граница опухоли совмещались с положением рентгеноконтрастных нитей аппарата, формирующих терапевтическое поле. Для исключения погрешности, связанной с проекционным увеличением, устанавливалось фиксированное расстояние между кожей и источником излучения равное 80 см. Соответственно световому полю на кожу пациента при помощи маркера выносилась проекция опухоли (рисунок 11).

На 2 этапе топометрии, непосредственно перед сеансом облучения, пациенту в условиях эндоскопического отделения в полость пищевода устанавливался интрастат для брахитерапии, который имеет вид полый резиновой трубки с суженным передним концом по типу бужа. Диаметр интрастата подбирался индивидуально в зависимости от степени стеноза пищевода в диапазоне от 0,2 до 1,4 см. Наиболее часто использовался интрастат диаметром 1,2 см. Предварительно под контролем эндоскопа через биопсийный канал проводился струнный проводник за дистальный край опухоли, далее эндоскоп удалялся, и в пищевод по проводнику устанавливался интрастат. Основным условием являлось расположение интрастата дистальнее опухоли не менее 3-4 см. Положение интрастата

фикси́ровалось при помощи специального загубника (рисунок 12). После установки и фиксации интрастата пациент перевозился в радиологический блок, где при помощи С-дуги выполнялся рентгенологический контроль в двух проекциях (рисунок 13). Для выполнения этого этапа пациент помещался в горизонтальное положение с руками за головой. В интрастат вводился эндостат, который представляет собой полую пластиковую трубку диаметром 2 мм, в который в последующем производилась выгрузка радиоактивного источника. В связи с тем, что интрастат имеет сужение на переднем конце полностью не проходимое для эндостата, конечное положение интрастата и эндостата различны. Для определения расположения «активной» длины в эндостат вводился проводник с рентгеноконтрастными метками, имитирующими положение радиоактивного источника. На коже пациента, на уровне вынесенных на подготовительном этапе топографии границ опухоли, фикси́ровались рентгеноконтрастные метки. Для контроля положения эндостата относительно границ опухоли выполнялось два снимка на С-дуге в прямой и боковой проекции (рисунок 13). При необходимости выполнялась коррекция положения интрастата с повторным рентгенологическим контролем. На основании полученных данных определялась протяженность «активной» части эндостата и его положение относительно дистального края интрастата. Полученные данные в электронном виде передавались в планирующую систему, где производилась трёхмерная реконструкция эндостата, а рентгеноконтрастные маркеры на коже обозначали границы опухоли (рисунок 14). Дозиметрические расчёты выполнялись на планирующей системе HDR plus 2.6. После завершения расчётов эндостат подключался к аппарату для брахитерапии с последующим проведением сеанса лучевой терапии по принципу remote afterloading, когда радиоактивный источник из хранилища перемещается в эндостат, останавливаясь в определенных точках согласно плану облучения (рисунок 15). В настоящем исследовании внутриволостная лучевая терапия

проводилась на аппарате MultiSource, использующий источник Co^{60} . В объём облучения включалась первичная опухоль + 2 см в кранио-каудальном направлении. В случае протяжённых опухолей отступ уменьшался с максимальным объёмом облучения 10 см. Расчёт дозы осуществлялся на 0,5 см от стенки интрастата независимо от глубины инвазии. Так, при использовании интрастата диаметром 1,2 см, расчёт дозы осуществлялся на 1,1 см от центральной оси. После завершения сеанса облучения эндостат и интрастат извлекались.



Рис. 9. Топометрическая разметка на симуляторе перед проведением брахитерапии.

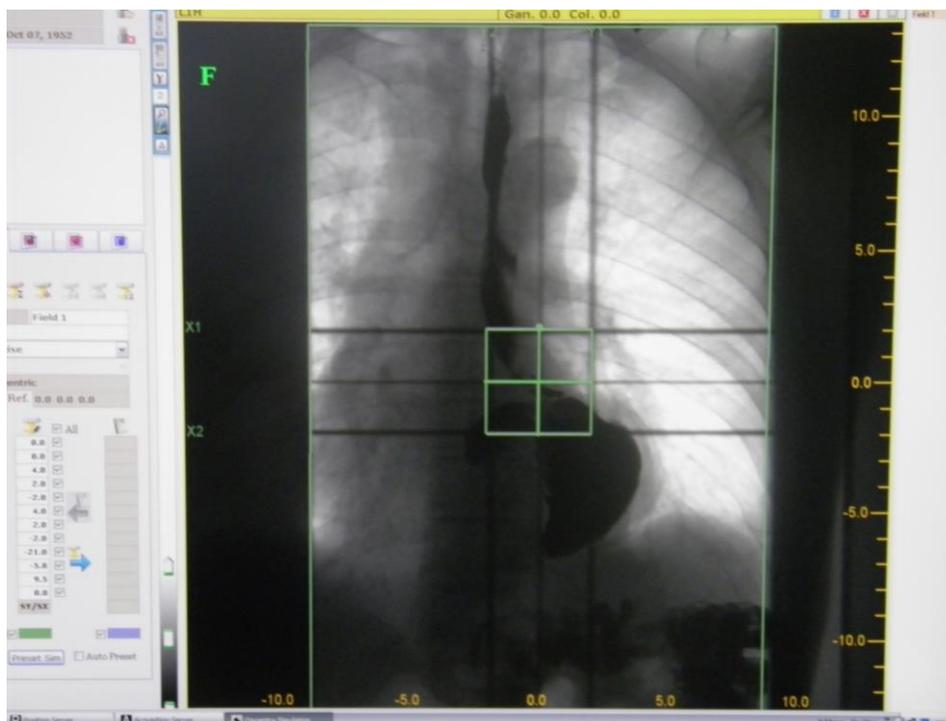


Рис. 10. Определение области сужения при рентгеноскопии пищевода.



Рис. 11. Вынесение меток на кожу по световому полю.



Рис. 12. Фиксация интраста в пищеводе с помощью специального загубника.



Рис. 13. Рентгенологический контроль в двух проекциях при помощи С-дуги.

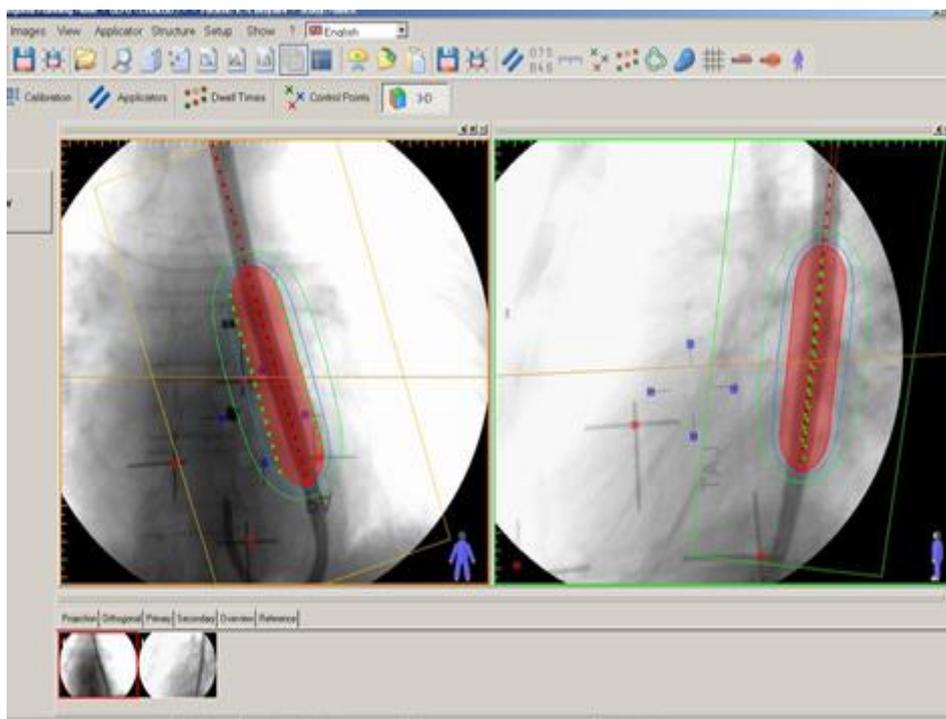


Рис. 14. Дозиметрический расчёт брахитерапии.

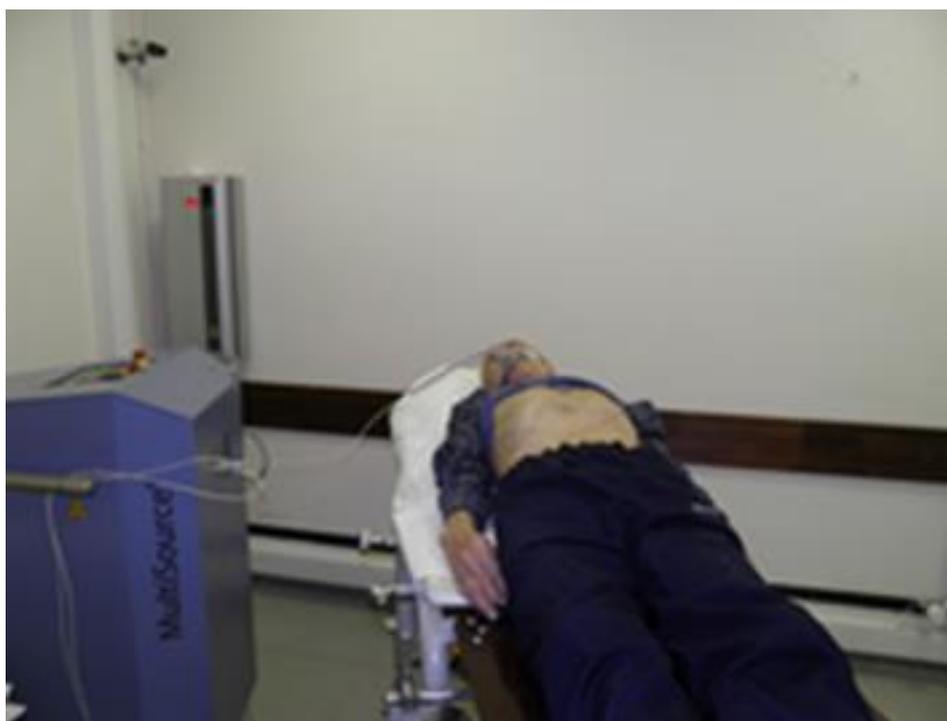


Рис. 15. Сеанс брахитерапии.

Первый этап топометрии на рентгеновском симуляторе выполнялся однократно. Второй этап топометрии для контроля положения интрастата выполнялся перед каждым сеансом брахитерапии.

Данная методика позволяет повысить точность планирования внутривисцеральной лучевой терапии на основе совмещения рентгенологических и эндоскопических данных, является незаменимой в клинических ситуациях, когда опухоль непроходима для эндоскопа, но просвет пищевода достаточен для установки интрастата. Ранее в подобных ситуациях использовалась эндоскопическая реканализация просвета с угрозой перфорации стенки, либо проведение брахитерапии считалось невозможным. Применение предложенной методики позволяет проводить брахитерапию с использованием интрастатов, имеющих различный диаметр, что значительно снижает дозу на стенку пищевода и является профилактикой формирования свищей. Применение рентгенологического контроля позволяет надёжно определять расстояние между конечным положением интрастата и эндостата. Построение трехмерной модели эндостата позволяет избежать возможного увеличения дозы в местах его изгиба, обеспечивая равномерное распределение дозы вдоль его оси.

Предлагаемый нами способ хорошо переносится пациентами, позволяет отказаться от многократного выполнения дорогостоящих методов обследования, таких как компьютерная томография, для определения положения эндостата относительно границ опухоли и конечного расположения интрастата. При проведении топометрии предложенным способом не было зафиксировано каких-либо побочных реакций и осложнений.

ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Основные задачи, поставленные в ходе нашего исследования, связаны с оценкой влияния уровня дозы лучевой терапии и способа её доставки, дистанционно или с помощью брахитерапии, на ближайшие и отдалённые результаты лечения у больных раком грудного отдела пищевода. Для достижения этих задач нами были проанализированы субъективный и объективный клинический ответ на проведенную лучевую терапию в группах сочетанной лучевой терапии, ДЛТ до высоких доз и ДЛТ до СОД 40-50 Гр. Проведена оценка негативных исходов и сравнение отдалённых результатов по уровню выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости.

4.1 Непосредственные результаты сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода

Непосредственные результаты оценивались через 3-6 недель после окончания лучевой терапии на основании клинических, рентгенологических и эндоскопических данных.

Основным клиническим признаком, определяющим эффективность лечения и, в конечном счёте, качество жизни пациента, является уменьшение выраженности дисфагии. Так, положительный эффект зафиксирован у 89 пациентов (44,5%), стабилизация - у 59 (29,5%) и прогрессирование дисфагии - у 52 (26%). Данные по группам представлены в таблице 7.

В группе А и группе В число случаев уменьшения выраженности дисфагии было значительно больше по сравнению с группой С, что являлось статистически достоверным и объяснялось уровнем подведенной дозы. Однако обращает на себя внимание, что различие в положительных ответах между группой А и группой В также являлось статистически достоверным

при равнозначных уровнях дозы, отличающихся только способом её доставки.

Таблица 7 Динамика дисфагии после лечения у больных раком пищевода в зависимости от способа лучевой терапии и уровня подведенной дозы.

Динамика дисфагии	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	p АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	p АС
Уменьшение	38(70,3%)	37 (48,7%)	0,005	14 (20%)	0,001
Стабилизация	11(20,3%)	19 (25%)		29(41,4%)	
Прогрессирование	5 (9,2%)	20 (26,3%)		27 (38,6%)	

Объективный эффект от проведенной лучевой терапии оценивался на основе рентгенологических и эндоскопических данных согласно критериям ВОЗ [112]:

- Полный эффект - опухоль не определяется
- Частичный эффект - большее или равное 50% уменьшение опухоли
- Стабилизация (без изменений) - уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25%
- Прогрессирование - увеличение размеров опухоли более 25%.

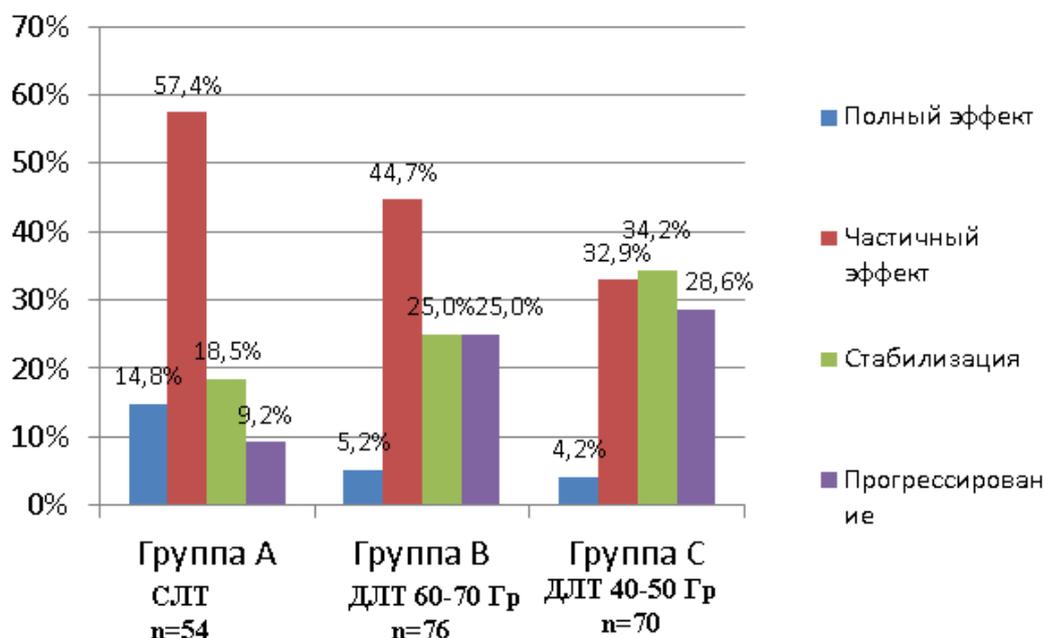


Рис. 16. Данные по объективному ответу на лечение у больных раком пищевода с учётом способа лучевой терапии и уровня подведенной дозы.

Полный эффект зафиксирован у 15 пациентов (7,5%), частичный эффект - у 86 (43%), стабилизация- у 44 (22%) и прогрессирование- у 55 (27,5%). Более подробно данные представлены на рисунке 16.

Для сравнения полученных результатов в зависимости от метода лучевой терапии представленные 4 градации объективного ответа были преобразованы в 2 градации, объединив полный и частичный эффект в наличие объективного эффекта, а стабилизацию и прогрессирование – в его отсутствие. Больше всего положительных эффектов зафиксировано в группе А, что составило 72,2%, причем в 14,8% случаев имел место полный эффект. Больше всего случаев прогрессирования и стабилизации зафиксировано в группе С, что объясняется более низким уровнем подведенной дозы, более подробно смотри таблицу 8.

Таблица 8. Данные по наличию объективного эффекта у больных раком пищевода с учётом способа лучевой терапии и уровня поведенной дозы.

	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
Объективный эффект	39 (72,2%)	38 (50%)	0,011	26 (37,1%)	0,0001
Отсутствие эффекта	15 (27,8%)	38 (50%)		44 (62,9%)	

Различия в показателях объективного ответа были статистически выше при проведении сочетанной лучевой терапии в сравнении с дистанционной лучевой терапией как до СОД 60-70 Гр, так и до СОД 40-50 Гр. Различия в объективном ответе при проведении только дистанционной лучевой терапии были статистически не достоверны со значением $p=0,12$.

4.2 Негативные исходы после проведения сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода

Дистанционная лучевая терапия сопровождалась развитием лучевых эзофагитов 1-2 ст. При нарастании дисфагии проводился перерыв в лечении, также предусматривался плановый перерыв для купирования лучевых реакции после достижения дозы в 40-50 Гр как в группе сочетанной лучевой

терапии с последующим выполнением брахитерапии, так и в группе ДЛТ до СОД 60-70 Гр. В группе ДЛТ до СОД 40-50 Гр лечение ограничивалось только одним этапом. Значимых различий в выраженности лучевых реакций в группах при проведении дистанционной лучевой терапии отмечено не было.

Непосредственно при проведении брахитерапии нежелательных явлений зафиксировано не было. Процедура хорошо переносится и может быть выполнена всем пациентам, способным перенести фиброгастроскопию.

Наиболее серьезными осложнениями как действия лучевой терапии, так и опухолевой прогрессии являются формирование пищевода свища и эрозия крупных сосудов с массивным кровотечением. Данные по осложнениям в течение первых 6 месяцев после окончания лечения представлены в таблице 9.

Таблица 9. Осложнения после проведения лучевой терапии у больных раком пищевода в зависимости от метода лечения и уровня подведенной дозы.

Осложнения	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	p АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	p АС
Пищеводный свищ	9,3% (5)	17,1%(13)	0,2	11,4% (8)	0,69
Массивное кровотечение	3,7% (2)	2,6% (2)	0,73	1,4% (1)	0,42

Клинический пример №1:

Пациент П., 78 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак средней трети пищевода T3N0M0 II A ст. Дисфагия 2 ст. Из анамнеза: с августа 2013 года стал отмечать затруднение при глотании. Обследован. ФГС от 26.10.13: на уровне 26-30 см от резцов определяется инфильтративная опухоль циркулярно суживающая просвет пищевода. Заключение: рак средней трети пищевода. Биопсия. Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. При обследовании данных за отдалённые метастазы не выявлено. Консультация терапевта:

ХОБЛ средней степени тяжести II ст. Пневмофиброз. ДН 1-2. Хронический гастрит культи желудка. Ихтиоз кожи. В 2004 году резекция желудка и двенадцатиперстной кишки по поводу прободной язвы. Консультация торакального хирурга от 22.11.13: с учетом возраста, тяжести сопутствующей патологии хирургическое лечение не показано. Запланирован курс лучевой терапии. С 09.12.13 по 26.12.13 проведён 1 этап курса ДЛТ на опухоль средней трети пищевода, зону субклинического распространения (+ 3 см выше и ниже видимых границ опухоли), параэзофагеальную клетчатку до СОД 40Гр. С учётом возраста, сопутствующей патологии, нарушения питания радиомодификация не проводилась. 29.01.14 и 05.02.14 проведено 2 сеанса внутрисполостной брахитерапии с РОД 7 Гр до СОД 14 Гр. Общая СОД с учётом ДЛТ составила 54Гр (64изоГр). Через месяц после окончания лечения пациент стал отмечать повышение температуры тела до субфебрильных цифр, общую слабость, усиление затруднения при глотании. Рентгеноскопия пищевода от 21.03.14: пищеводно-медиастенальный свищ. Пациенту было рекомендовано наложение гастростомы по месту жительства. 14.06.14 зафиксирована смерть.

Клинический пример №2:

Пациент Б., 58 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак средней и нижней трети пищевода T4N1M0 III ст. Дисфагия 3. Из анамнеза: с января 2014 года стал отмечать боли за грудиной, затруднение глотания. Обратился за помощью по месту жительства в конце марта. ФГС от 12.04.14: рак средней и нижней трети пищевода. Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. Рентгеноскопия пищевода от 11.04.14: на границе средней и нижней трети пищевода на уровне 8 и 9 грудных позвонков циркулярное сужение пищевода протяженностью до 8 см, просвет до 8 мм. КТ грудной клетки от 08.05.14: данных за дополнительные образования и инфильтративные изменения лёгких не выявлено. Эмфизема, пневмофиброз. Признаки объёмного образования пищевода

размерами 84x47x30 мм, обрастающего нисходящий отдел аорты на уровне 9 и 10 грудных позвонков на 3/4 окружности, нельзя исключить инвазию стенок нисходящего отдела аорты, лимфоаденопатия средостения. Консультация терапевта: гипотрофия 3 кл. (ИМТ < 16). ХОБЛ средней степени тяжести, II ст., ремиссия. Пневмофиброз. ДН I-II. Кардиомиопатия сложного генеза с тахисистолией. ХСН IIa II ф.к. Консультация торакального хирурга: с учётом распространённости процесса хирургическое лечение не показано. С 05.06.14г. по 21.07.14г. проведён курс ДЛТ на опухоль пищевода, зону субклинического распространения (+ 3 см выше и ниже видимых границ опухоли), параэзофагеальную клетчатку до СОД 50Гр. С учётом сопутствующей патологии, нарушения питания радиомодификация не проводилась. При контрольной рентгеноскопии пищевода от 08.08.14 зафиксирован пищеводно-медиастенальный свищ. Пациенту рекомендовано наложение гастростомы по месту жительства. 07.09.14 зафиксирована смерть.

Приведенные выше клинические примеры показывают, что формирование пищеводного свища может произойти не только при подведении высоких доз лучевой терапии, но и небольшие дозы могут послужить причиной развития данного осложнения. Анализируя данные, можно сделать вывод, что проведение сочетанной лучевой терапии не приводит к увеличению осложнений в сравнении с дистанционной лучевой терапией. Наибольшее число негативных исходов зафиксировано в группе ДЛТ до высоких доз, однако различия статистически были не достоверны ($p > 0,05$).

Другим негативным исходом после проведенного лечения, значительно влияющим на выживаемость, является генерализация процесса. Несмотря на отсутствие отдалённых метастазов до начала лучевой терапии по данным обследований, в течение 3 месяцев после её окончания у 24 пациентов (12%) была зафиксирована генерализация процесса: у 10 (18,5%) в группе А, у 8 (10,5%) в группе В, у 6 (8,5%) в группе С. Чаще всего отдаленные метастазы локализовались в шейно-надключичных лимфоузлах, лёгких, печени и

забрюшинных лимфоузлах. Также встречались метастазы в головной мозг и кости.

Резюмируя вышесказанное можно заключить, что добавление брахитерапии высокой мощности к дистанционной лучевой терапии в предложенном режиме, с подведением 2 фракций с РОД 7 Гр с интервалом в 1 неделю, не приводит к увеличению осложнений, таких как формирование пищевода свища или массивного кровотечения, в сравнении с только дистанционной лучевой терапией. Частота появления отдаленных метастазов не зависит от метода лечения.

4.3 Отдаленные результаты сочетанной лучевой терапии у больных раком пищевода

Лучевая терапия у пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода, которым было отказано в хирургическом лечении, в большинстве случаев ставит перед собой целью не только увеличение продолжительности жизни, но и улучшение её качества.

Для объективной оценки качества жизни после проведенного лечения нами был выбран параметр, обозначенный как выживаемость без прогрессирования дисфагии. В англоязычной литературе данный термин представлен как dysphagia progression free survival (Dy-PFS) и рассчитывается подобно общей выживаемости, но временной промежуток выбирается с момента окончания лучевой терапии до момента увеличения дисфагии на минимум 2 ступени вверх или необходимостью наложения гастростомы, а также смертью от любой причины [145]. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии, рассчитанная для всех пациентов, составила 5 месяцев. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования дисфагии составили 21,1 %; 2 летней - 9 %; 3-летней - 4% соответственно.

Таблица 10. Показатели выживаемости без прогрессирования дисфагии в зависимости от вида лечения

Выживаемость без прогрессирования дисфагии	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60- 70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40- 50Гр n=70	р АС
1-летняя	40,6%	18%	р=0,001	14,4%	р=0,0002
2-летняя	23,7%	9,7%		6,6%	
3-летняя	9,2%	5,1%		0%	

Одной из задач нашего исследования было определение влияния методики проведения лучевой терапии на качество жизни пациентов, а именно, влияет ли проведение внутрисполостной лучевой терапии на динамику дисфагии, и насколько устойчив эффект. Более подробная информация представлена в таблице 10 и на рисунке 17.

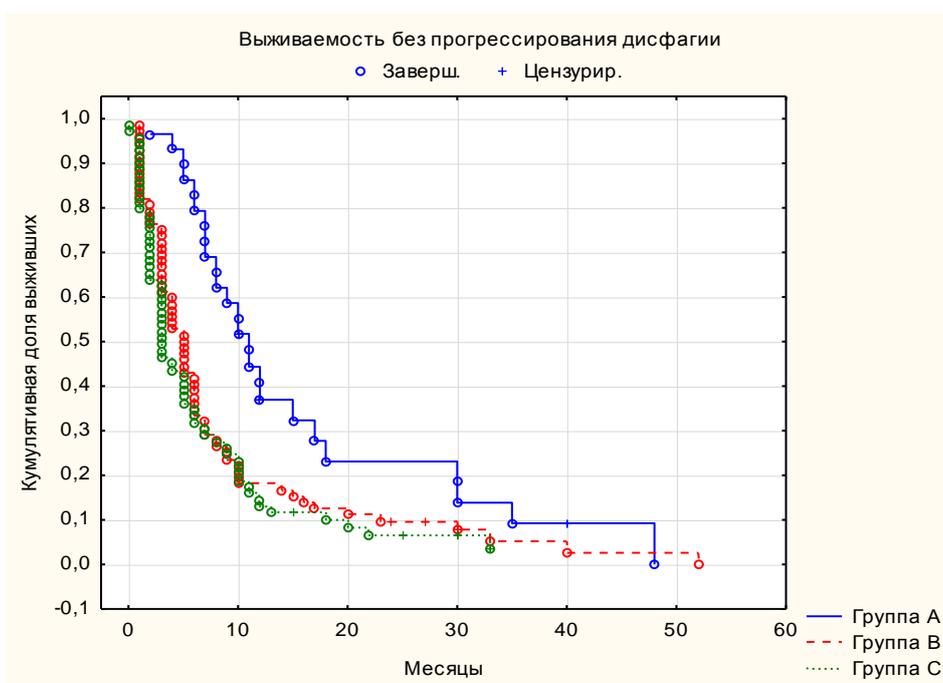


Рис.17. Выживаемость без прогрессирования дисфагии у больных раком пищевода в зависимости от вида лечения.

Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии для групп А, В и С составила 10; 5 и 3 месяца соответственно. При сравнении по log-rank test для групп А и В $p=0,001$, что говорит о статистической достоверности полученных различий, для групп А и С значение $p=0,0002$, что также является достоверным. Однако при сравнении групп В и С значение $p=0,395$,

что говорит о статистической незначимости полученных различий в результатах.

Полученные данные можно интерпретировать следующим образом. Как было описано выше, применение брахитерапии высокой мощности дозы в качестве буста, подведенного после 40-50 Гр, имеет преимущество над бустом от дистанционной лучевой терапии, оценивая ближайшие результаты в виде клинического и объективного ответа по данным методов исследований через 3-6 недель после окончания лечения. При этом полученный эффект от сочетанной лучевой терапии более длителен, что объясняет достоверно более длительный период до прогрессирования дисфагии. В то же время подведение дистанционно дозы свыше 50 Гр не приводит к уменьшению дисфагии или более стойкому закреплению результата.

Общая выживаемость в большинстве случаев является основным критерием, по которому оценивается эффективность лечения у онкологических пациентов при сравнении различных методик лечения. Рак пищевода занимает лидирующие позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний. Пациенты, которым отказано в хирургическом лечении, характеризуются высокой летальностью. Снижение этого показателя требуют оптимизации лечения, а также разработки новых подходов к нему. Общая выживаемость рассчитывается с момента постановки диагноза до смерти от любой причины.

Медиана наблюдения составила 13,9 (от 2 до 63) месяцев. Медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 10 месяцев. Показатели однолетней общей выживаемости составили 40,9 %, 2-летней - 18 %; 3-летней - 12% соответственно.

К сожалению, нами не была оценена болезнь - специфическая выживаемость ввиду биологических особенностей опухоли и небольшого процента полных клинических ответов.

В таблице 11 и на рисунке 18 представлены данные по общей выживаемости в зависимости от методики лучевой терапии.

Таблица 11. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от вида лечения

Общая выживаемость	группа А СЛТ n=54	группа В ДЛТ 60-70Гр n=76	р АВ	группа С ДЛТ 40-50Гр n=70	р АС
1-летняя	59,4%	39,4%	0,0002	25,7%	р=0,00001
2-х летняя	41,0%	10,5%		11,1%	
3-х летняя	28,7%	7,6%		3,7%	

Наибольшие показатели в общей выживаемости зафиксированы в группе А со значением $p=0,0002$ по log-rank test в сравнении с группой В, и значением $p=0,00001$ в сравнении с группой С, что является статистически достоверным.

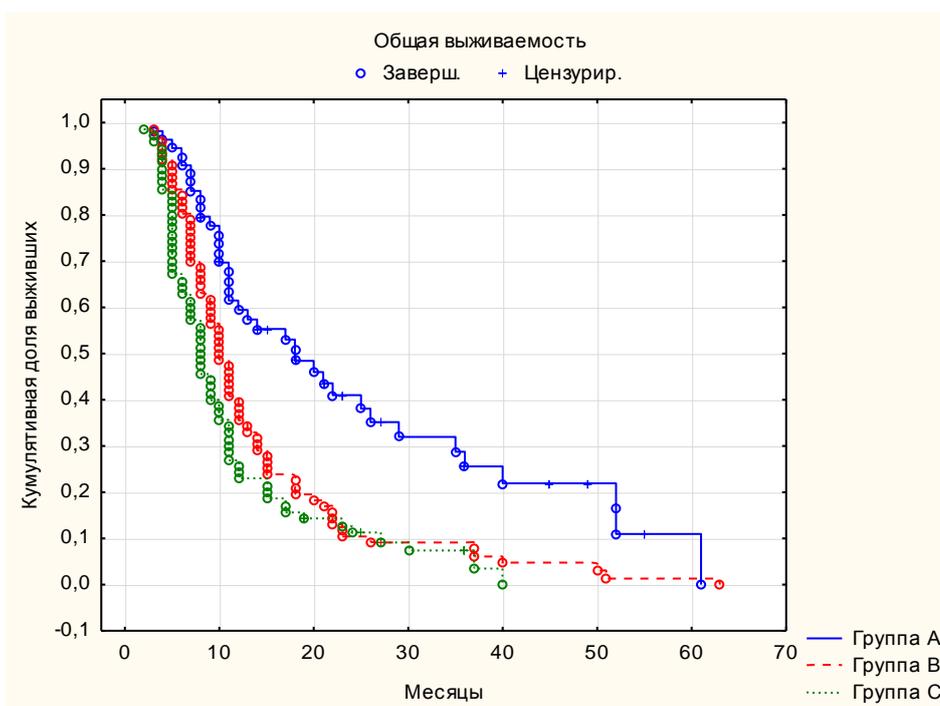


Рис.18. Общая выживаемость у больных раком пищевода в зависимости от вида лечения.

Одними из возможных объяснений, полученных результатов могут быть следующие. Во-первых, как уже было описано выше, включение брахитерапии высокой мощности в схему лечения позволяет более длительно контролировать дисфагию, что обусловлено особенностью радиационного

воздействия внутриволокнистой лучевой терапии, когда за короткий промежуток времени подводится большая доза непосредственно к слизистой стенке пищевода. Так, при использовании интракатора диаметром 12 мм с предписанием дозы на глубину 5 мм от его поверхности, доза на слизистую стенку пищевода составляет 200% [115]. Во-вторых, доза на критические структуры, такие как сердце и лёгкие, резко уменьшается пропорционально квадрату расстояния от источника, что значительно снижает позднюю кардио-легочную токсичность. При сравнении групп В и С по log-rank test значение $p=0,137$, что говорит о том, что различия в показателях выживаемости между этими группами статистически не достоверны.

При анализе кривых общей выживаемости при проведении только дистанционной лучевой терапии можно отметить, что выживаемость в течение первого года была выше в группе ДЛТ до высоких доз, в последующем она снижалась и к двум годам становилась идентичной с группой ДЛТ до СОД 40-50 Гр. Хотелось бы отметить, что в группу В входили пациенты с изначально лучшим общим статусом и менее выраженной сопутствующей патологией в сравнении с группой С. Тем удивительнее нам было получить такие результаты, что увеличение дозы от дистанционной лучевой терапии свыше 50 Гр не влияет на общую выживаемость. По-видимому, это связано с поздней кардио-легочной токсичностью. Можно предположить, что при ограничении дозы у пациентов группы В до 50 Гр их выживаемость могла быть и выше.

Клинический пример №3:

Пациент 3. 68 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак нижней трети пищевода T3N0M0 II ст. Дисфагия 2. Из анамнеза: с февраля 2017 года стал отмечать затруднение при глотании. ФГС от 10.03.2017: на расстоянии 28-30 см от резцов определяется сужение просвета нижней трети пищевода (подозрение на рак). Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак нижней трети

пищевода с ороговением. КТ органов грудной клетки от 15.04.19: в нижней трети пищевода утолщение слизистой 34*27*19, неравномерно накапливающее контраст, лимфатические узлы не увеличены. Консультация терапевта: Нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь 3 ст. Риск 4. Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения в 2011г. и 2013г. Проведен консилиум: с учётом сопутствующей патологии хирургическое лечение не показано. Запланирован курс сочетанной лучевой терапии. С 11.05.2017 по 24.05.2017 проведён 1 этап ДЛТ на опухоль нижней трети пищевода, зону субклинического распространения, параэзофагеальную клетчатку до СОД 40 Гр. 14.06.2017 и 22.06.2017 проведены два сеанса внутрисполостной брахитерапии с РОД 7 Гр до СОД 14 Гр. После лечения пациент отметил улучшение за счёт уменьшения выраженности дисфагии. При контрольной рентгеноскопии от 22.07.17 положительная динамика. ФГС от 23.10.2017: рубцовая деформация нижней трети пищевода. В настоящее время пациент наблюдается в течение 2 лет без признаков прогрессии.

Клинический пример №4:

Пациент З. 72 г., на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак нижней трети пищевода T3N0M0 III ст. Дисфагия 2. Из анамнеза: с мая 2010 года стал отмечать затруднение при глотании. ФГС от 26.05.10: на задне-правой стенке пищевода в нижней трети блюдцеобразное образование до 2 см в диаметре. Биопсия. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак. Рентгеноскопия пищевода: пищевод свободно проходим. В нижней трети пищевода неравномерное сужение просвета на протяжении 2-3 см. Консультация терапевта: ИБС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ХСН IIa. ХОБЛ I ст. лёгкое течение, вне обострения. Дыхательная недостаточность

1. Гипотрофия I ст. Астенический синдром. Проведен консилиум запланировано комбинированное лечение. С 11.06.10 по 29.06.2010 проведён предоперационный курс ДЛТ на опухоль пищевода, зону субклинического распространения, параэзофагеальную клетчатку, перигастральные лимфоузлы в паракардиальной области до СОД 40 Гр. 29.06.2010 – пароксизм фибрилляции предсердий, купирован медикаментозно (кордарон 300 мг в/в). Осмотрен терапевтом, получал инфузионную, антиаритмическую терапию. Ритм восстановился. С учётом возраста, сопутствующей патологии, развитием нарушения ритма от хирургического лечения решено отказаться. С 23.07.10 по 20.08.10 проведён 2 этап СПЛИТ-курса ДЛТ до СОД=64 изоГр локально на опухоль пищевода. После лечения пациент отметил улучшение за счёт купирования дисфагии. Рентгеноскопия пищевода от 17.09.10: положительная динамика за счёт увеличения просвета нижней трети пищевода. С конца ноября стал отмечать нарастание дисфагии. Рентгеноскопия пищевода от 10.12.10: отрицательная динамика. 30.12.10 выполнена установка гастростомы. 21.02.2011 зафиксирована смерть.

В данных клинических примерах представлены две схожие ситуации у пациентов с относительно небольшими по протяженности опухолями пищевода. Из-за сопутствующей патологии в обоих случаях пациентам было отказано в хирургическом лечении. Оба пациента получили радикальный курс лучевой терапии до одинаковых доз, различия заключались лишь в способе доставки дозы во время второго этапа, в первом случае это была брахитерапия, во втором - ДЛТ. У обоих пациентов была достигнута положительная динамика как субъективно, так и по данным объективных методов исследования, однако в первом случае достигнутый эффект сохранился на протяжении длительного времени, а во втором - не более трёх месяцев, что в итоге сказалось на продолжительности жизни.

Подводя итог к данной главе, можно заключить, что сочетанная лучевая терапия с включением брахитерапии высокой мощности статистически достоверно улучшает показатели как субъективного ответа в виде уменьшения дисфагии, так и объективного ответа по данным рентгенологических и эндоскопических методов исследований в сравнении с ДЛТ. Применение брахитерапии не приводит к увеличению негативных исходов, таких как формирование пищевода свища или массивного кровотечения, а также не влияет на частоту генерализации. Эффект от сочетанной лучевой терапии более стойкий, что объясняет статистически достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования дисфагии и общей выживаемости в сравнении с ДЛТ.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

В этой главе мы попытались проанализировать факторы, способные оказывать влияние на результаты лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода.

5.1 Влияние возраста на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Первым фактором в нашем списке оказался возраст. Мы разделили всех пациентов на две возрастные группы, а именно до 65 лет ($n=92$) и после 65 лет ($n=108$). Уменьшение и стабилизация дисфагии зафиксировано у 69 пациентов (75%) в первой возрастной группе и у 79 (73,1%) пациентов во второй возрастной группе ($p=0,64$). Объективный ответ по данным лучевых методов исследований у пациентов моложе 65 лет имел место в 50 случаях (54,3%), у пациентов старше 65 лет- в 53 случаях (49%), $p=0,71$.

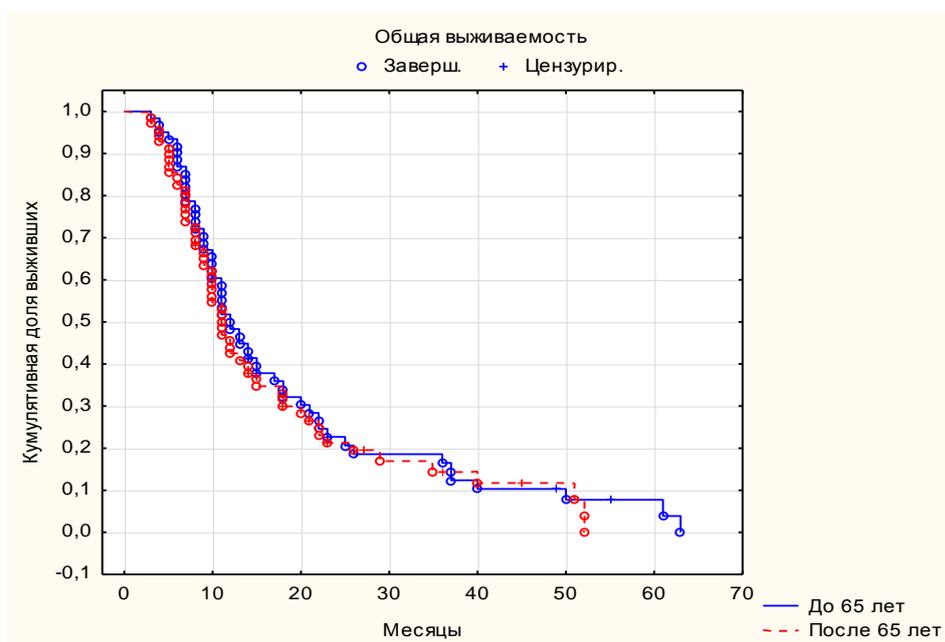


Рис.19. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от возраста.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 13,2% и 8,6 % соответственно, а медиана- 5 месяцев в обеих группах ($p=0,53$).

Как видно из кривых (рисунок 19), показатели общей выживаемости для относительно молодых пациентов и более возрастных идентичны, со значением 3-летней общей выживаемости 13,4% и 11,8% соответственно ($p=0,57$).

Клинический пример №5:

Пациент К. 81 год, на учёте с диагнозом рак верхней трети грудного отдела пищевода T3N0M0 IIa стадия. Дисфагия 2. Из анамнеза: с сентября 2017 года отметил затруднение при прохождении пищи. ФГС от 01.12.2017: стенозирующее новообразование верхней трети грудного отдела пищевода (на расстоянии 22-24см от резцов по задней стенке). Биопсия. Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. Рентгеноскопия пищевода от 19.12.17: неравномерное сужение и ригидность верхней трети грудного отдела пищевода на протяжении 6 см до 0,5 см, на уровне тел 2 и 3 грудных позвонков. Консультация терапевта от 19.12.2017: ИБС. ПИК (неизвестной давности). Стенокардия напряжения 2 ф.кл. Стентирование коронарных артерий в 2013г. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 0-1, риск 4. Хронический холецистит, ремиссия. Хронический атрофический гастрит, ремиссия. ХОБЛ тяжелой степени тяжести, ремиссия. ДН 1. 20.12.2018 проведен консилиум в составе онколога, радиотерапевта, химиотерапевта: с учётом возраста, распространённости процесса хирургическое лечение не показано. С 10.02.2018 по 19.03.2018 проведен курс ДЛТ на опухоль верхней трети пищевода +5см зоны субклинического распространения с РОД 2 Гр до СОД 46 Гр. 20.04.18 и 27.04.18 проведено 2 сеанса внутрисполостной брахитерапии на опухоль верхней трети пищевода с отступом от границ

опухоли до 2 см с РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 14 Гр (24 изоГр). После лечения пациент отметил уменьшение выраженности дисфагии. Рентгеноскопия пищевода от 26.05.19: рак верхней трети пищевода после сочетанной лучевой терапии. Положительная динамика. С сентября 2018 стал отмечать усиление одышки. МСКТ грудной клетки от 19.10.2018: признаки опухолевого образования пищевода, очаговых и узловых образований в паренхиме легких и внутригрудной лимфаденопатии (более вероятно метастатического характера). 19.10.18 с целью определения дальнейшей тактики, проведен консилиум: рекомендована терапия капецитабином + оксалиплатин 75%. Проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме FolFox 9, последний цикл - 12.03.2019. МСКТ грудной клетки с от 03.04.2019: стабилизация процесса. В настоящее время пациент жив, и находится на динамическом наблюдении.

Клинический пример №6:

Пациент М. 59 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак средней и нижней трети пищевода T4N1M0 III ст. Дисфагия 3. Из анамнеза: с июня 2017 года отметил появление болей в грудной клетке, преимущественно при изменении положения тела, эпизоды кровохарканья. При обследовании ФГС от 30.06.17: рак средней и нижней трети пищевода. Хронический гастрит. Биопсия. Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. МСКТ органов грудной клетки от 27.07.17: МСКТ - картина рака средней и нижней трети пищевода (на протяжении 52 мм на уровне верхнего края 4 и 7 грудных позвонков), достоверно нельзя исключить инвазию в правый главный бронх, признаки лимфаденопатии параэзофагеальных лимфоузлов (нельзя исключить метастатическое поражение). Бронхоскопия от 24.07.17: диффузный двусторонний катаральный эндобронхит I ст. Консультация терапевта от 12.09.17: Системный облитерирующий атеросклероз. Состояние после ОНМК в 2013 г. Атеросклероз сосудов нижних конечностей. ХОБЛ средней степени

тяжести, ремиссия, ДН 1. Кифосколиоз позвоночника. Хронический гастрит, ремиссия. 03.08.2017 проведен консилиум: с учётом распространённости процесса хирургическое лечение не показано, запланирован курс лучевой терапии. С 15.09.2017г. по 28.09.2017г. проведен курс ДЛТ до СОД 40 Гр. 24.10.17, 31.10.17 проведено 2 сеанса внутрисполостной брахитерапии с РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 14Гр. После лечение пациент отметил уменьшение выраженности дисфагии. Рентгеноскопия пищевода от 01.12.17: положительная динамика. Через 6 месяцев после окончания лучевой терапии нарастание дисфагии. ФГС от 31.05.2018: рак средней и нижней трети пищевода с признаками распада. Проведен консилиум 05.07.18: рекомендована симптоматическая терапия, при нарастании дисфагии наложение гастростомы. 14.01.2019 зафиксирована смерть.

Приведенные клинические примеры показывают, что возраст не является значимым фактором, влияющим на результаты лучевой терапии у больных раком грудного отдела пищевода. Так, выживаемость у возрастных пациентов в некоторых случаях может быть выше, даже несмотря на наличие прогрессирования процесса после лучевой терапии.

5.2 Влияние пола на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Согласно данным статистики раком пищевода чаще болеют мужчины, которые, как считается, более склонны к влиянию вредных привычек, в отличие от женщин, что может в свою очередь отразиться на результатах лечения. Количество мужчин в исследовании составило 170 человек, женщин-30. Объективный ответ зафиксирован у 88 (51,7%) мужчин и 15 (50%) женщин ($p=0,18$), уменьшение и стабилизация дисфагии у 125 (73,5%) мужчин и 23 (76,6%) женщин ($p=0,56$).

При сравнении выживаемости без прогрессирования дисфагии, отмечено значительно преимущество у женщин со значением медианы 10 месяцев против 4,7 месяца у мужчин. 2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 24,6% и 9,8% соответственно. Полученные данные оказались статистически значимыми со значением $p=0,007$ (рисунок 20).

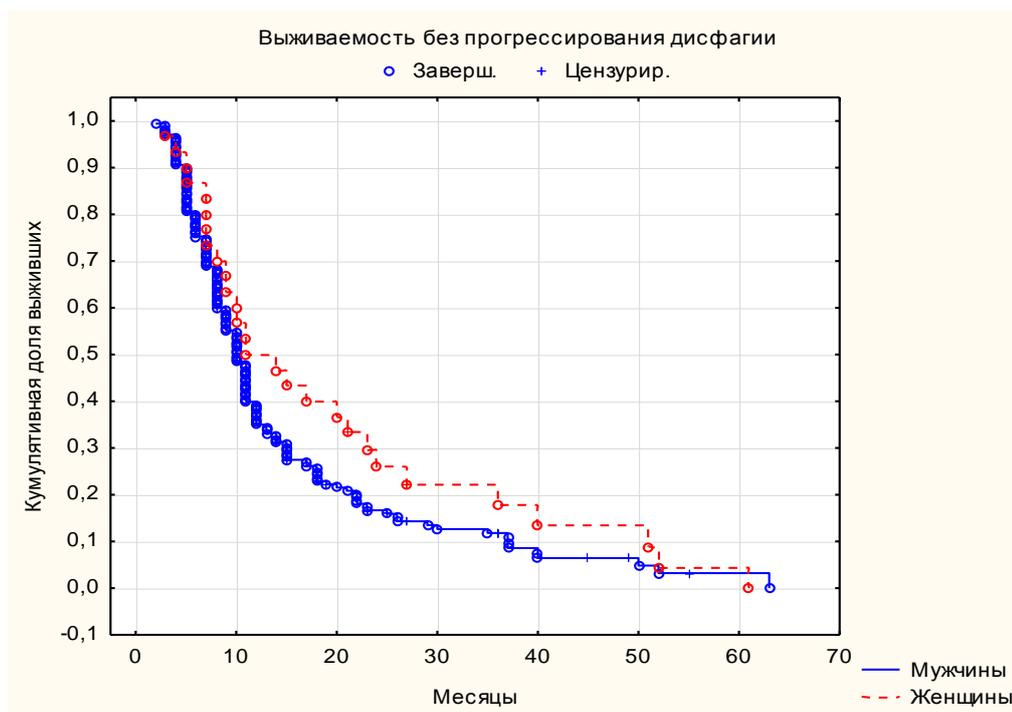


Рис.20. Показатели выживаемости без прогрессирования дисфагии у больных раком пищевода в зависимости от пола.

Одним из объяснений этого может быть то обстоятельство, что женщины менее склонны к влиянию вредных привычек, которые приводят к хронической повторной травматизации слизистой пищевода, поэтому эффект у них более стойкий. В свою очередь, мужчины более склонны к игнорированию врачебных рекомендаций по диете и нередко продолжают злоупотреблять алкоголем после проведенного лечения, что может способствовать усугублению дисфагии.

Однолетняя общая выживаемость у мужчин составила 39,6%, у женщин - 50%, 3-летняя - 12,2% и 21,9% соответственно. Несмотря на наличие

тенденции к увеличению общей выживаемости у женщин, полученные различия оказались статистически не достоверными со значением $p=0,13$ (рисунок 21).

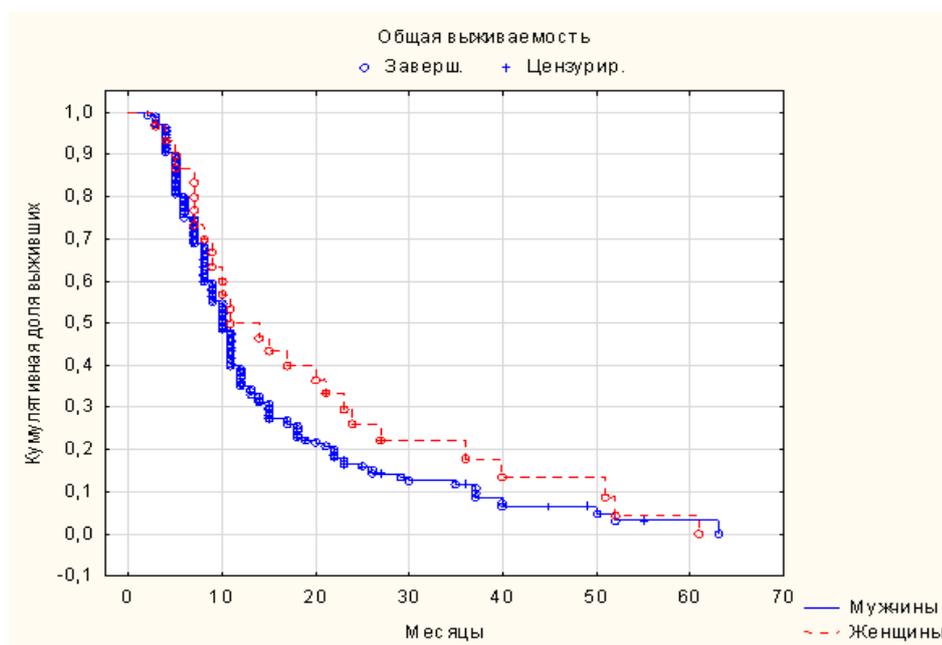


Рис. 21. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от пола.

Клинический пример №7:

Пациентка И. 61 год, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак средней трети пищевода T3N0M0 IIА ст. Дисфагия 1. ФГС от 28.04.15: признаки рака средней трети пищевода (на расстоянии от 33-35 см). Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода. КТ органов грудной клетки (10.05.15): СКТ-картина может соответствовать раку средней трети пищевода. Умеренная лимфоаденопатия средостения и обеих легочных корней. Консультация терапевта: Сахарный диабет 2 тип, инсулинопотребный. Диабетическая макроангиопатия в сочетании с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Гипертоническая болезнь 3 ст., Артериальная гипертензия 0, риск 4. Ожирение 2кл. (ИМТ>35). С 09.06.15 по 02.07.15 проведен условно предоперационный курс ДЛТ на опухоль пищевода, зону субклинического распространения (+ 5 см выше и ниже видимых границ

опухоли), параззофагеальную клетчатку до СОД 46 Гр. УЗИ почек от 15.07.15: объемное образование верхнего полюса правой почки, у края печени округлое образование размером 19 мм (опухоль надпочечника?). Пункция технически не возможна. Консультирована торакальным хирургом, онкоурологом: с учётом сопутствующей патологии хирургическое лечение опухоли пищевода не показано, решение об оперативном лечении опухоли почки после полного курса лучевой терапии на опухоль пищевода. С 20.07.15 по 28.07.15 проведен курс брахитерапии с РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД 14 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. В динамике отметила уменьшение дисфагии. ФГС от 21.08.15: на месте ранее определяемой опухоли плоский рубец. 20.11.19 выполнена резекция опухоли почки. Гистологическое заключение: липома. ФГС от 20.04.16: признаки рецидива рака средней трети пищевода. Биопсия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак. С 04.05.16 по 08.07.16 проведено 3 цикла химиотерапии по схеме PF. Перенесла удовлетворительно. По данным рентгеноскопии пищевода и УЗИ брюшной полости зафиксирована стабилизация процесса. Дисфагия не нарастало, однако 21.12.16 зафиксирована смерть, причина смерти не известна.

В данном клиническом примере продемонстрирована тенденция у женщин к более длительному эффекту от проведенного лечения в виде удлинения времени до прогрессирования дисфагии после лучевой терапии. Так, у данной пациентки отсутствовали выраженные проявления дисфагии, несмотря на наличие рецидива заболевания.

5.3 Влияние резектабельности опухоли и операбельности пациентов на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

В зависимости от распространённости опухоли и функциональному состоянию все пациенты были разделены на три группы. В первую группу (n=54) вошли пациенты, которым было отказано в хирургическом лечении с

учётом распространённости опухоли, то есть опухоль была нерезектабельна, но общее состояние пациента позволяло провести операцию. Во вторую группу (n=84) вошли пациенты с сопутствующей патологией, то есть опухоль была резектабельна, однако пациенты были неоперабельны. В третью группу (n=62) вошли пациенты, у которых опухоль была нерезектабельная, и по сопутствующей патологии они были неоперабельны.

Объективный ответ у пациентов с распространённой опухолью без выраженной сопутствующей патологии зафиксирован в 36 случаях (66,7%), у пациентов с ограниченной опухолью, но выраженной сопутствующей патологией в 48 случаях (57,1%), $p=0,84$; и в 29 случаях (46,7%) в группе с распространённой опухолью и выраженной сопутствующей патологией, $p=0,85$. Улучшение и стабилизация дисфагии зафиксированы у 37 (68,5%) в первой группе, у 70 (83,3%) во второй, $p=0,06$; и у 41 (66%) пациентов в третьей группе, $p=0,02$. Полученные различия между 2 и 3 группы оказались статистически достоверными. Из полученных цифр видно, что объективный ответ чаще регистрировался у сохранных пациентов с распространённой опухолью, а субъективный ответ в виде уменьшения и стабилизации дисфагии у пациентов с ограниченной опухолью.

Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в первой группе составила 4 месяца, во второй- 6,9 месяцев, в третьей -4 месяца, 2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 7,7%; 15,3% и 7,4% соответственно. Полученные различия для 1 и 2 групп оказались статистически значимыми со значением $p=0,045$, что можно объяснить тем, что у менее распространённых опухолей наблюдается более длительная ремиссия.

При анализе кривых выживаемости (рисунок 22) мы видим, что до года они практически идентичны для всех групп. В последующем наблюдается расхождение в пользу пациентов с резектабельными опухолями, которым отказали в хирургическом лечении только по сопутствующей патологии.

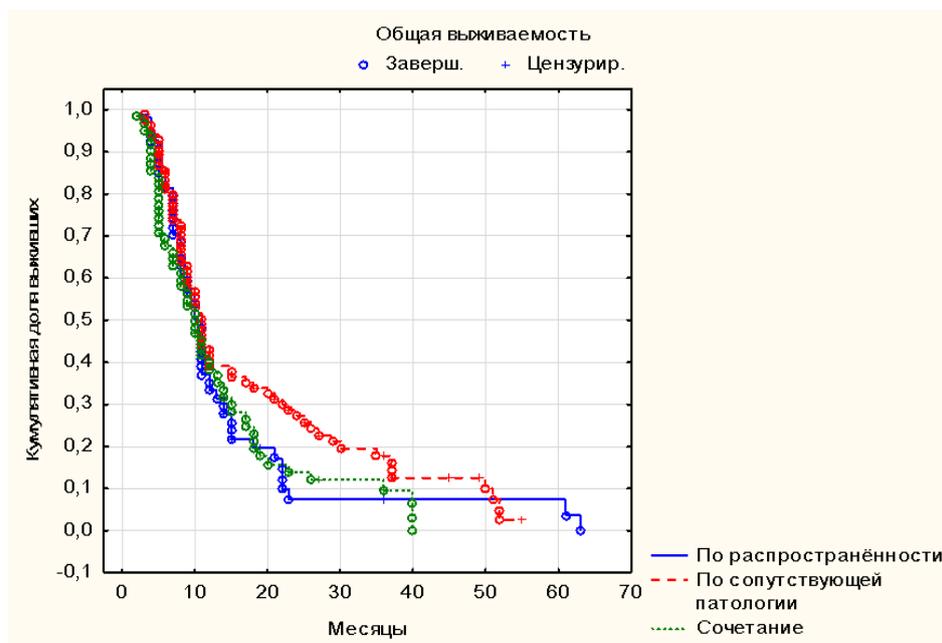


Рис.22. Показатели общей выживаемости больных раком пищевода в зависимости от причины отказа от хирургического лечения.

3-летняя общая выживаемость для сохранных пациентов с распространёнными опухолями составила 7,1%, для пациентов с выраженной сопутствующей патологией -17,6% и для пациентов с сочетанием факторов -9,8%. Однако полученные данные оказались статистически не значимыми при значении $p=0,32$ для первой и второй группы, и $p=0,1$ для второй и третьей группы.

5.4 Влияние локализации и степени распространённости опухоли на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Распределение пациентов с учётом локализации было следующее: верхнегрудной отдел – 24 пациента, среднегрудной- 85, нижнегрудной-63, занимающий более одного отдела -28. Динамика дисфагии с учётом локализации опухоли в той или иной трети грудного отдела пищевода после лучевой терапии была следующая. Положительная динамика была у 16 пациентов (66 %) при локализации опухоли в верхнегрудном отделе пищевода, у 39 (45,8%) -в среднегрудном и у 25 (40%) -в нижнегрудном. Различия в показателях динамики дисфагии у больных раком верхней трети грудного отдела пищевода

после проведения лучевой терапии были достоверны, со значением $p=0,04$, в сравнении со средним и нижним отделом. В то же время показатели между группами пациентов со злокачественными новообразованиями средней и нижней трети пищевода статистически не различались, $p=0,9$. Полученные данные можно объяснить тем, что локализация опухоли в верхнегрудном отделе пищевода быстрее приводит к развитию дисфагии, и даже незначительное уменьшение опухоли способствует значительному снижению её выраженности.

Объективный ответ в виде уменьшения опухоли был у 14 пациентов (58,3%) при локализации опухоли в верхней трети грудного отдела пищевода, у 35(41,1%) -в средней трети, и у 25(38,4%)- в нижней трети. Из полученных данных видно, что чаще всего на лечение отвечали опухоли с локализацией в верхней трети грудного отдела пищевода, однако различия были не достоверны, для первой и второй группы $p= 0,9$; для первой и третьей $p=0,7$; для второй и третьей $p=0,6$.

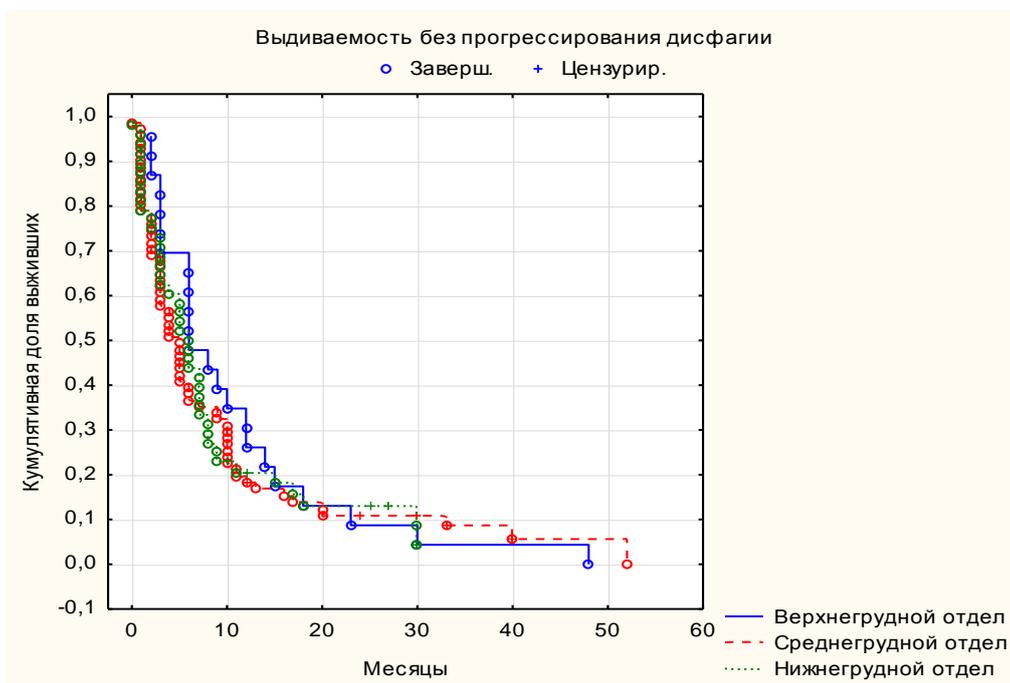


Рис.23. Выживаемость без прогрессирования дисфагии у больных раком пищевода в зависимости от локализации опухоли.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии для опухолей верхней трети грудного отдела пищевода составила 12,1%, для средней трети- 8,2% и для нижней -16,6%. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии составила 6 месяцев; 4,7 месяца и 6 месяцев соответственно. Для верхней и средней трети $p=0,27$, для верхней и нижней трети $p=0,43$, а для средней и нижней трети $p=0,72$. Из полученных данных видно, что в плане контроля дисфагии локализация опухоли в средней трети более неблагоприятна, однако различия статистически не достоверны (рисунок 23).

3-летняя общая выживаемость для опухолей верхней трети грудного отдела пищевода составила 12,2%, для средней трети -15,1% и для нижней-14,6%. Показатели общей выживаемости в зависимости от локализации не имели принципиальных отличий и были практически идентичными (рисунок 24). Для верхней и средней трети $p=0,48$; для верхней и нижней трети $p=0,32$; а для средней и нижней трети $p=0,93$.

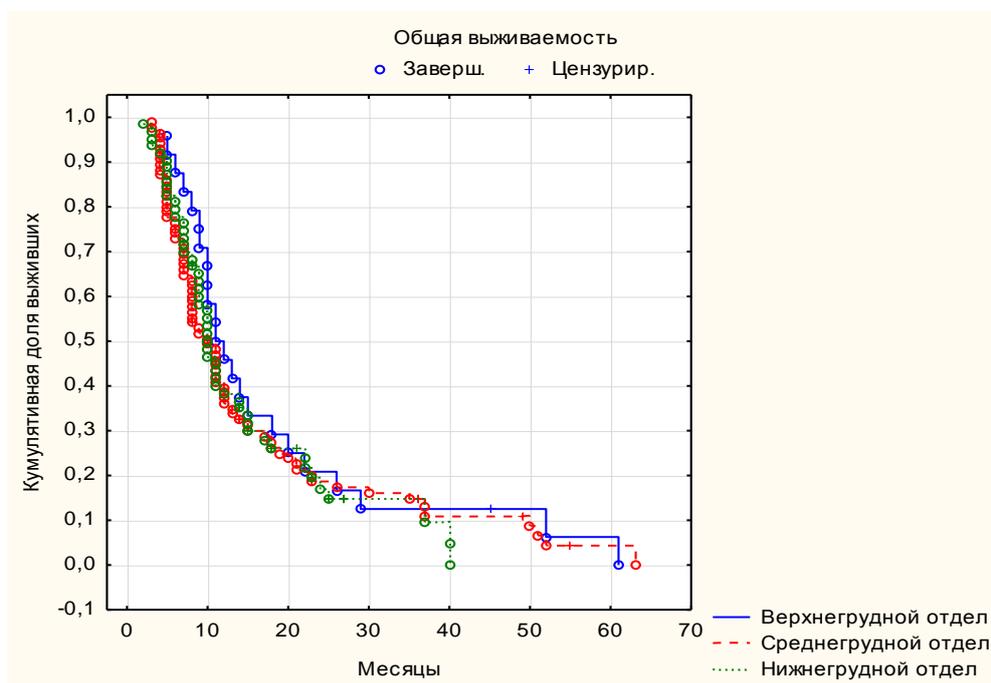


Рис.24. Общая выживаемость больных раком пищевода в зависимости от локализации опухоли.

Постановка стадии по критерию T у неоперированных пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода - достаточно трудная задача. Поэтому для лучшей оценки выживаемости мы разделили пациентов на две

группы. В первую группу (n=159) вошли пациенты, у которых по данным лучевых методов обследования отсутствовала инвазия в соседние органы, во вторую группу (n=41) вошли пациенты, у которых было подозрение на инвазию в соседние органы, такие как сосуды, бронхи, перикард. Пациенты, у которых были достоверные признаки инвазии опухоли в окружающие ткани по данным КТ или морфологическое подтверждение прорастания в соседние органы, например, в трахею по данным ФБС, в данное исследование не входили.

При отсутствии данных за инвазию в соседние органы чаще имела место положительная динамика в виде уменьшения дисфагии, что составило 48% (77 пациентов) против 29% (29 пациентов) в группе с подозрением на инвазию ($p=0,01$). Объективный ответ в виде уменьшения опухоли был одинаков и встречался в 44% (70 пациентов в группе без инвазии опухоли в окружающие ткани и 18 пациентов с подозрением на инвазию в окружающие ткани). Однако частота отрицательной динамики при наличии подозрения на инвазию в соседние органы была выше и составила 26,8% (11 пациентов) против 20,7% (33 пациента), $p=0,1$.



Рис.25. Показатели выживаемости без прогрессирования дисфагии больных раком пищевода в зависимости от подозрения на инвазию в соседние органы.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 12% для пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода без инвазии в окружающие органы и 7,1% для пациентов с подозрением на инвазию. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в обеих группах составила 5 месяцев ($p=0,7$). Из полученных цифр видно, что наличие подозрение на инвазию в окружающие ткани значимо не влияет на контроль над дисфагией у больных раком грудного отдела пищевода (рисунок 25).

Значимых различий в показателях общей выживаемости также получено не было. 3-летняя общая выживаемость составила 14,2% и 9,1% соответственно. Значение p составило 0,71 по log-rank test (рисунок 26).

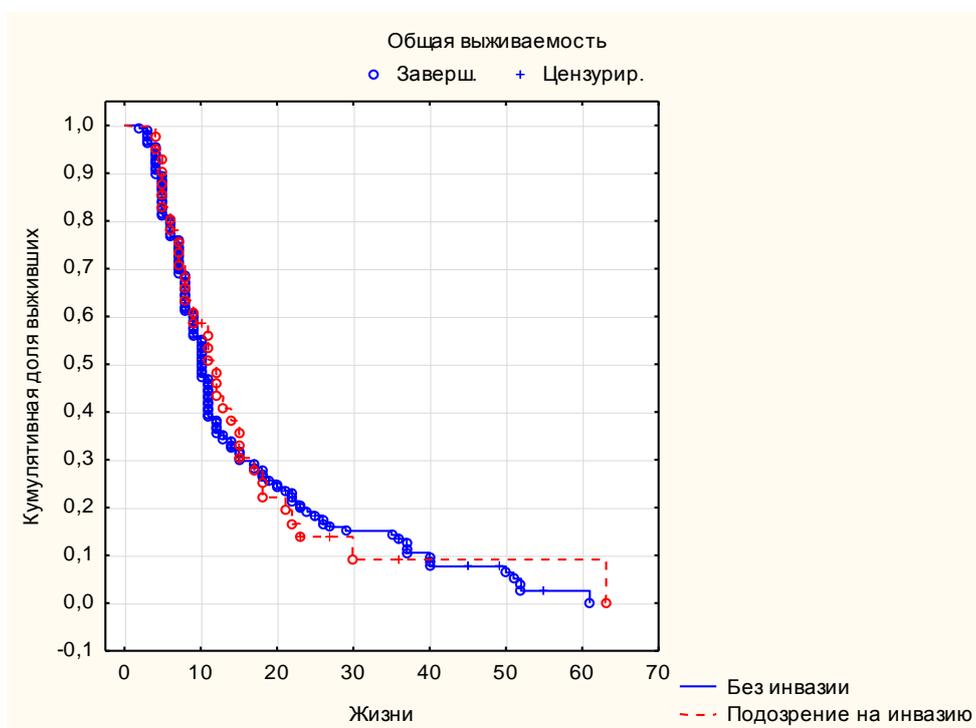


Рис.26. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от подозрения на инвазию в соседние органы

Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов по данным лучевых методов обследования было зафиксировано у 159 пациентов, а наличие метастазов в лимфатических узлах - у 41. При отсутствии данных за поражение внутригрудных лимфатических узлов, положительная динамика в виде уменьшения дисфагии встречалась на 7% чаще, чем при их наличии

(46% против 39%, $p=0,44$). А частота объективного ответа в виде уменьшения опухоли встречалась на 6% чаще при поражении внутригрудных лимфатических узлов (49% против 43%, $p=0,48$). Данные различия оказались статистически не достоверными со значением $p>0,05$. 2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии для категории N0 составила 11,2%, а для группы с пораженными лимфатическими узлами- 7,9%. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в обеих группах составила 5 месяцев, $p=0,64$ (рисунок 27).

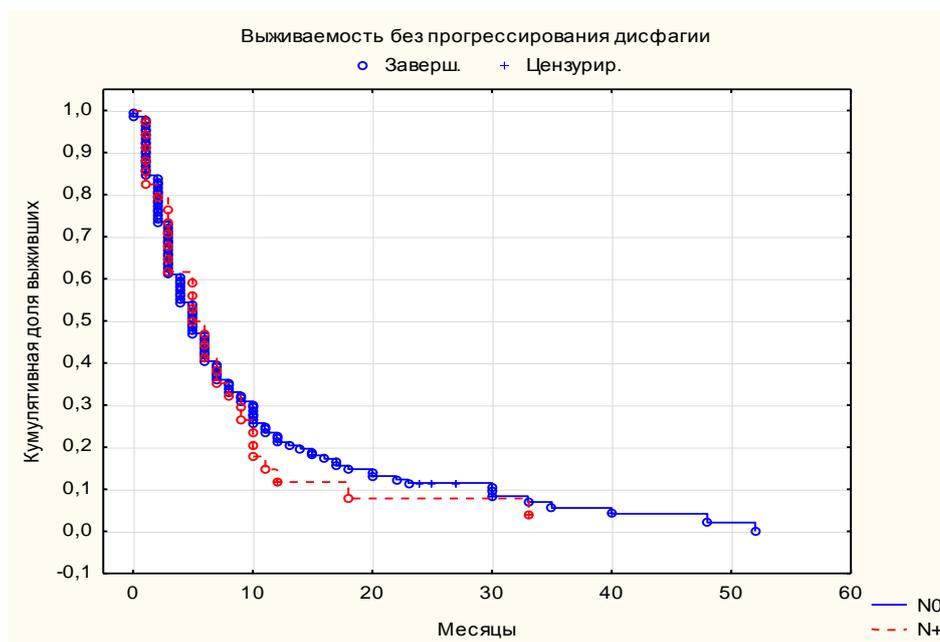


Рис.27. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от поражения внутригрудных лимфатических узлов.

Наличие метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов в нашем исследовании также не являлось значимым фактором, влияющим на общую выживаемость, $p=0,62$. 1-летняя общая выживаемость в этих группах была практически идентична, составляя 40,7% для больных с отсутствием признаков поражения регионарных лимфатических узлов по данным КТ и 41,4% для больных с признаками их метастатического поражения. 3-летняя общая выживаемость составила 13,6% и 9,1% соответственно (рисунок 28). Хотелось бы также отметить, что категория N в

данном исследовании выставлялась только за счёт данных, полученных от лучевых методов исследования без морфологического подтверждения, что может вносить свои коррективы.

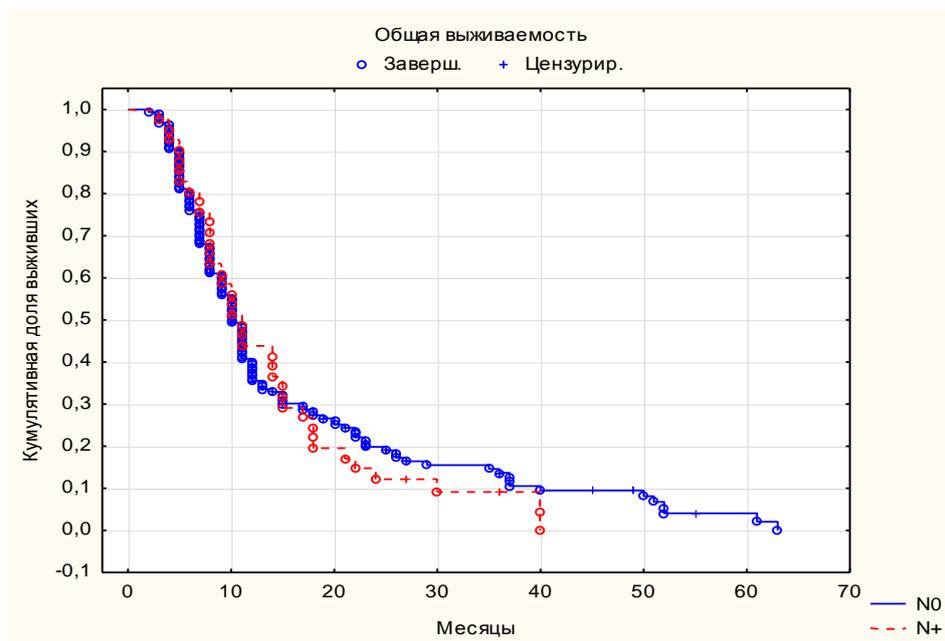


Рис.28. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от поражения внутригрудных лимфатических узлов.

По протяжённости опухоли все пациенты со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода, вошедшие в наше исследование, были разделены на 2 группы: с протяженностью менее или равной 5 см (n=95) и протяженностью более 5 см (n=105). При меньших опухолях частота уменьшения дисфагии через 1 месяц после окончания лечения была статистически выше, составив 52% (49 пациентов) против 38% (40 пациентов) с протяжёнными опухолями, $p=0,01$, но показатели объективного ответа по данным рентгенологических и эндоскопических методов исследований были статистически не значимые- 47% (45 пациентов) против 41% (43 пациента), $p=0,87$.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 16,1 % для менее протяжённых опухолей и 5,9% для более протяжённых.

Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в группе с опухолью протяжённостью менее или равной 5 см составила 6 месяцев против 2,6 месяцев для опухолей более 5 см ($p=0,003$), более подробно на рисунке 29.

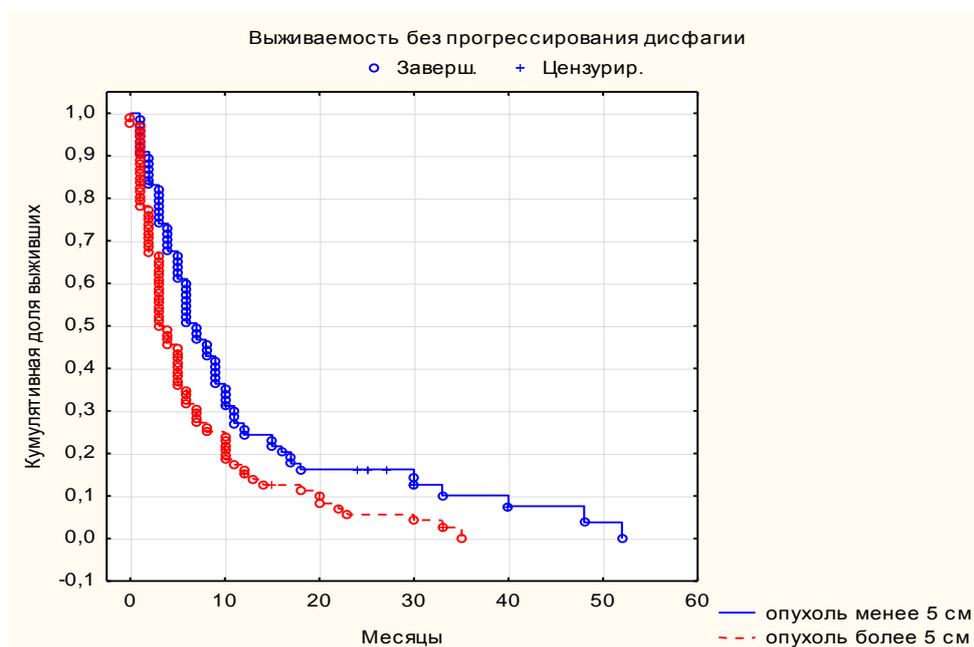


Рис.29. Показатели выживаемости без прогрессирования дисфагии у больных раком пищевода в зависимости от протяжённости опухоли.

Пациенты с меньшей протяжённостью опухоли имели лучшие показатели выживаемости. Так, однолетняя общая выживаемость составила 46,8% в сравнении с 34,9%, а 3-летняя -19,1% против 5,8%. Полученные данные оказались статистически достоверными со значением $p=0,02$. (рисунок 30).

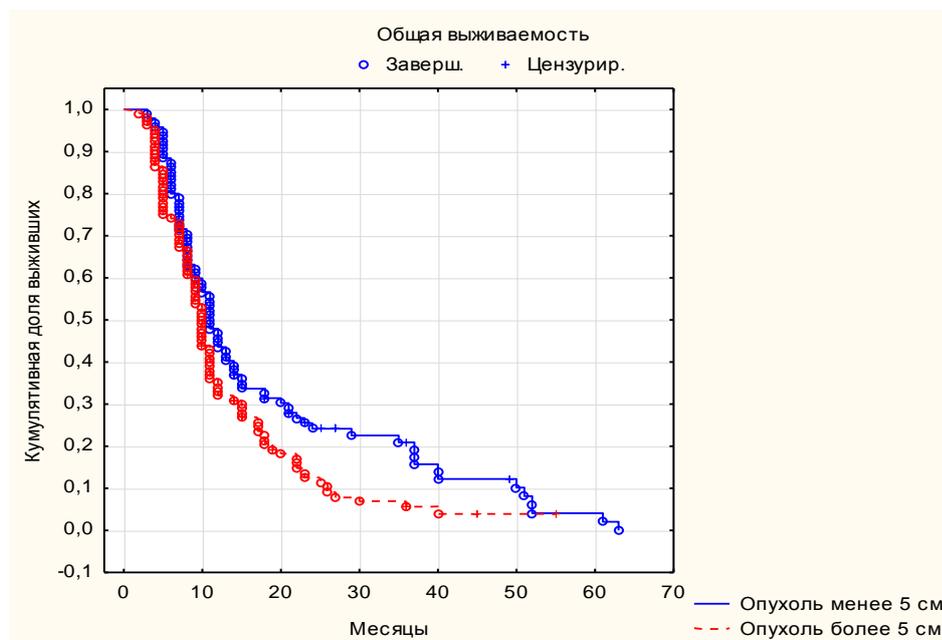


Рис.30. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от протяжённости опухоли.

Возможными причинами полученных данных является то, что более протяжённые опухоли характеризуются более агрессивным ростом, в то же время, при проведении лучевой терапии они предполагают больший размер выбираемых полей и зону облучения, как при дистанционной лучевой терапии, так и при брахитерапии, что увеличивает токсичность лечения.

Клинический пример №8:

Пациент С. 59 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак средней трети пищевода T2N0M0 II ст. Дисфагия I ст. Из анамнеза: в 2009 году у пациента диагностирован разрыв пищевода, эмпиема плевры слева, наложена гастростома по Топроверу, дренирование плевральной полости слева. В последующем наблюдался у торакального хирурга с диагнозом цирроз нижней доли левого лёгкого. ФГС от 25.08.2015: Дивертикул пищевода без признаков дивертикулита на 34 см от резцов на уровне 8 грудного позвонка. Новообразование пищевода (на 36 см от резцов по левой стенке диаметром 1,5 см). Биопсия. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак. Консультация терапевта: ИБС. ПИК (ОИМ 2009). ХСН I ст, 2 ф. кл. Бронхиальная астма,

средней степени тяжести, персистирующее течение, контролируемая. Хронический бронхит, ремиссия. ХДН 1ст. Консультация торакального хирурга: С учетом выраженной сопутствующей патологии хирургическое лечение не показано. С 06.11.15 по 20.12.15 проведен курс лучевой терапии на опухоль пищевода, зону субклинического распространения (+ 5 см выше и ниже видимых границ опухоли), паразитофагеальную клетчатку до СОД 50Гр. 15.01.16 и 22.01.16 проведено 2 сеанса внутрисполостной брахитерапии с РОД 7 Гр 1 раз в неделю до СОД=14Гр. ФГС от 18.02.2017: рубцовая незначительная деформация просвета пищевода. Хронический гастрит. Хронический дуоденит. Достоверных признаков рецидива не выявлено. В настоящее время пациент жив, находится на диспансерном наблюдении. Последнее ФГС от 23.07.2019: рубцовая деформация нижней трети пищевода.

Данный клинический пример показывает, что при небольших опухолях подведение высоких доз лучевой терапии с помощью брахитерапевтического буста может обеспечить стойкий клинический результат, несмотря на выраженную сопутствующую патологию.

5.5 Степень дисфагии до начала лечения как фактор, влияющий на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Дисфагия - один из важнейших клинических признаков рака пищевода. В зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты без выраженных проявлений дисфагии (n=57), то есть пациенты с дисфагией 1 ст. (затруднение при глотании твердой пищи), во вторую группу (n=143) вошли пациенты с выраженным проявлением дисфагии 2-4 ст., а также носители гастростомы.

У пациентов без клинически значимой дисфагии, чаще встречалась положительная динамика в виде её уменьшения, составив 54,3% (31 пациент), у остальных этот показатель составил 40,5% (58 пациентов).

Различия оказались достоверными с показателем $p=0,045$. Объективный ответ имел место у 32 пациентов (56,1%) с начальным проявлением дисфагии и у 71 пациента (49,6%) с клинически значимой дисфагией, различия оказались статистически не достоверны с показателем $p=0,4$.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 23,4% и 6,2% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии у пациентов без выраженных её проявлений до начала лучевой терапии составила 7,2 месяца против 4,9 месяцев у пациентов с клинически значимой дисфагией, различия оказались статистически достоверными с показателем $p=0,001$ (рисунок 31).

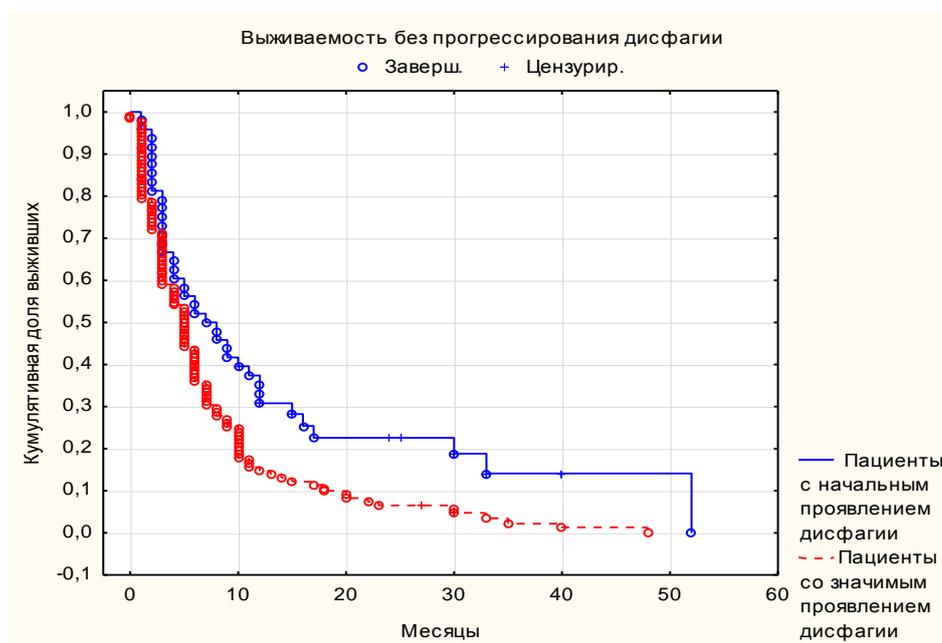


Рис. 31. Показатели выживаемости без прогрессирования дисфагии в зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения.

Пациенты с начальным проявлением дисфагии имели преимущество в выживаемости перед пациентами с более значимым её проявлением. Так, однолетняя общая выживаемость в первой группе составила 50,4% против 36,3%, 3-летняя -19,7% против 8,7%. Полученные различия оказались статистически достоверными со значением $p=0,008$ (рисунок 32).

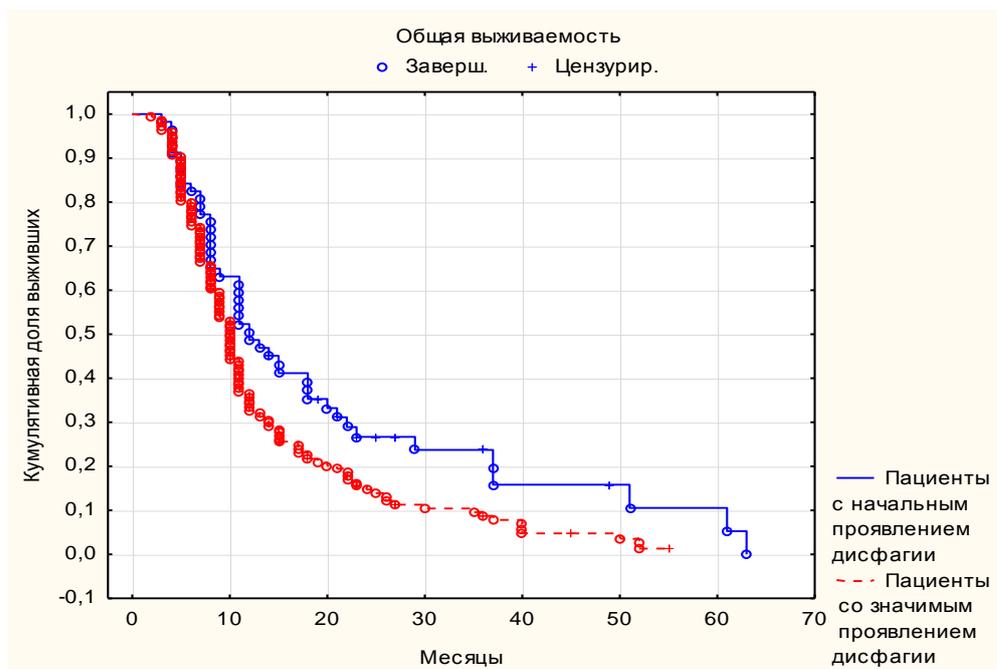


Рис. 32. Показатели общей выживаемости пациентов в зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения.

Клинический пример №9:

Пациент С.67 лет, на учёте в ЧОКЦО и ЯМ с диагнозом рак нижней трети пищевода T3N1M0 IIIA ст. Дисфагия 1. Из анамнеза: с июля 2016 года стал отмечать затруднение при глотании пищи. При обследовании ФГС от 05.08.19: рак нижней трети пищевода. Биопсия. Гистологическое заключение: высокодифференцированный плоскоклеточный рак. КТ грудной клетки от 11.08.16: рак нижней трети пищевода (на уровне 8-10 грудных позвонков утолщение до 8 мм), с вероятным поражением параэзофагеальных лимфоузлов на том же уровне. Консультация терапевта: ХОБЛ средней степени тяжести ремиссия, ДН 1. Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 1, риск 4. Хронический гастрит, ремиссия. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. Хронический пиелонефрит. ремиссия. С 17.11.16 по 15.12.16 проведен курс ДЛТ на опухоль нижней трети пищевода, зону субклинического распространения (+ 5 см выше и ниже видимых границ опухоли), параэзофагеальную клетчатку в режиме традиционного

фракционирования до СОД 40Гр, на фоне радиомодификации цисплатин 75мг\м² в 1-й день, 5 фторурацил 750мг\м² с 1 по 5 дни в виде непрерывной 24 часовой инфузии. Пациенту предложено хирургическое лечение с высоким риском послеоперационных осложнений с учётом сопутствующей патологии, от которого он отказался. КТ грудной клетки от 10.03.17: МСКТ картина соответствует раку нижней трети пищевода (утолщение стенок на уровне 7-10 грудных позвонков до 20 мм (ранее 8 мм) с вероятным поражением параэзофагальных лимфоузлов на том же уровне. Изменения в паренхиме лёгких могут соответствовать интерстициальному отёку на фоне постлучевых изменений. Признаки легочной гипертензии. По сравнению с предыдущим исследованием, отмечается утолщение стенок пищевода и увеличение части лимфоузлов.

29.03.17 и 05.04.17 проведено 2 сеанса внутрисполостной брахитерапии на остаточную опухоль нижней трети пищевода с отступом от границ опухоли до 2 см с подведением двух фракций по 7Гр 1 раз в неделю до СОД 14 Гр. Рентгеноскопия пищевода от 05.05.17: положительная динамика, опухоль не определяется. ФГС от 07.09.18: на 33 см циркулярная инфильтрация слизистой, гиперемия, эрозии, контактная кровоточивость. Биопсия. Гистологическое заключение: желудочная метаплазия эпителия пищевода с очаговой реактивной дисплазией эпителия на фоне умеренно активного воспаления. ФГС от 14.02.2019: Признаки рефлюкс-эзофагита с геморрагическим компонентом и формированием кольца Шацкого. Признаки метаплазии слизистой нижней трети пищевода. Язва нижней трети пищевода, стадия А1. Биопсия. Гистологическое заключение: в объеме исследованного материала морфологическая картина гиперпластического полипа кардиального отдела желудка. Слизистой оболочки пищевода в объеме исследованного материала не обнаружено. ФГС от 06.06.2019: данных за рецидив не выявлено. В настоящее время пациент жив, находится на диспансерном наблюдении без признаков рецидива.

Данный пример показывает, что у пациентов с клинически незначимым проявлением дисфагии до начала лучевой терапии возможно проведение более агрессивного лечения с применением химиолучевой терапии. В виду меньшей потери веса из-за нарушения питания эти пациенты имеют лучший прогноз.

5.6 Влияние гистологического строения опухоли на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Плоскоклеточный вариант опухоли имел место у 175 пациентов, аденокарцинома – у 25. Частота уменьшения дисфагии составила 45% (79 пациентов) для плоскоклеточного рака и 40% (10 пациентов) для аденокарциномы ($p=0,87$). Частота объективного ответа в обеих группах была идентичной и составила 44% ($p=0,77$). Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии составила 4,8 мес. для плоскоклеточного рака и 5,7 мес. для аденокарциномы ($p=0,88$).

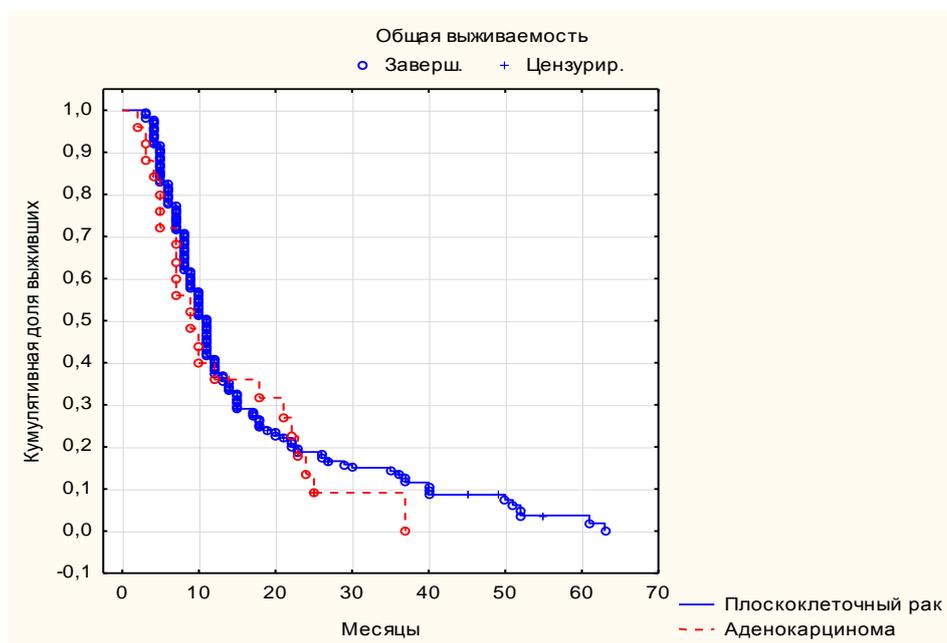


Рис. 33. Показатели общей выживаемости больных раком пищевода в зависимости от гистологического строения опухоли.

Значения общей выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода были практически идентичными (рисунок 33). Однолетняя выживаемость для плоскоклеточного рака составила 40%, для аденокарциномы- 36,3%, $p=0,4$. Сравнивая эти данные, нужно учитывать, что основную часть пациентов, входивших в исследование, имели плоскоклеточный вариант опухоли, а доля аденокарциномы составила всего 12%.

5.7 Влияние радиомодификации химиотерапевтическими препаратами на результаты лучевой терапии у больных раком пищевода

Согласно ряду исследований считается, что проведение химиолучевой терапии обеспечивает лучшие показатели выживаемости. В нашем исследовании лечение без радиомодификации получили 155 пациентов, химиолучевой лечение - 45 пациентов. Частота уменьшения дисфагии после проведения лучевой терапии без радиомодификации составила 43% (66 пациентов) против 51% (23 пациента) с радиомодификацией, $p=0,88$, а частота объективного ответа 43% (66 пациентов) против 49% (22 пациента), $p=0,13$. Причем при проведении химиотерапии отрицательная динамика имела место только в 2 % случаев против 9% без химиотерапии.

2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии составила 10,8% у пациентов, получивших лучевую терапию без химиотерапии, и 8,6% у пациентов, получивших лечение с радиомодификацией. Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии составила 4,7 мес. и 4,3 мес. соответственно, различия оказались статистически не достоверными с показателем $p=0,48$.

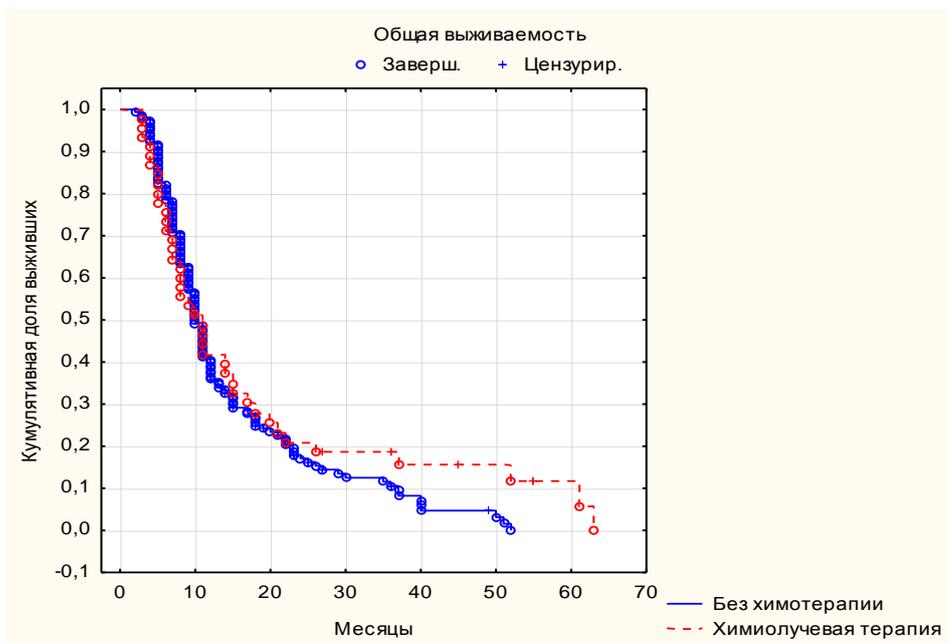


Рис.34. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода в зависимости от проведения радио модификации.

Показатели однолетней общей выживаемости в группах были практически идентичны, составив 41,2% без химиотерапии и 42,5% с химиотерапией (рисунок 34). Далее наблюдается расхождение кривых выживаемости в пользу химиолучевого лечения с показателями 3-летней выживаемости 10,5% против 18%, однако эти различия оказались статистически недостоверными со значением $p=0,27$. По-видимому, это связано с высокой токсичностью схемы радиомодификации, включающей цисплатин и фторурацил.

В итоговом резюме, суммируя всё выше сказанное, можно отметить, что объективный ответ чаще регистрировался у сохраннных пациентов с распространённой опухолью, а субъективный ответ в виде уменьшения и стабилизации дисфагии у пациентов с ограниченной опухолью, а также при локализации опухоли в верхней трети грудного отдела пищевода. У женщин отмечался статистически достоверно более длительный период до прогрессирования дисфагии. Наиболее значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями

грудного отдела пищевода после лучевой терапии, оказались протяжённость опухоли и степень дисфагии до начала лечения. Так, однолетняя общая выживаемость составила 46,8% при протяжённости опухоли менее 5 см и 34,9% с протяжённостью опухоли более 5 см, а 3-летняя - 19,1% и 5,8% соответственно ($p=0,02$). Однолетняя общая выживаемость в группе без выраженных клинических признаков дисфагии до начала лечения составила 50,4% против 36,3% с выраженным её проявлением, 3-летняя - 19,7% против 8,7% ($p=0,008$). В исследуемой группе проведение радиомодификации статистически значимо не влияло на результаты и общую выживаемость.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В этой главе мы представили результаты анализа факторов, способных оказывать влияние на общую выживаемость, как основной индикативный показатель эффективности лучевой терапии, у больных раком пищевода с учётом применения различных вариантов лучевой терапии.

Так, сочетанная лучевая терапия имела преимущество в увеличении выживаемости как у пациентов до 65 лет, так и после (рисунок 35).

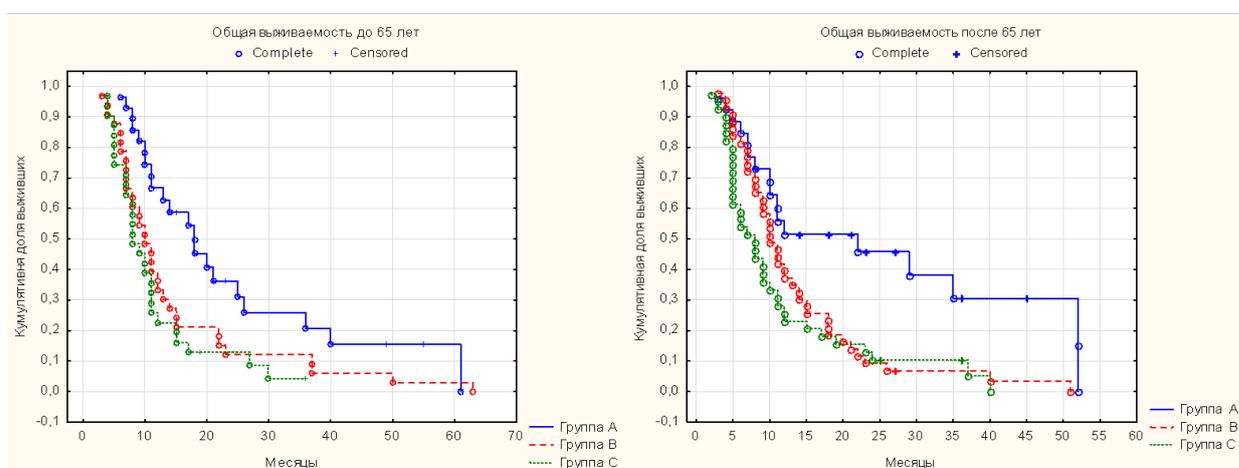


Рис.35 Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода учётом возраста и варианта лучевой терапии.

3-летняя ОВ у пациентов до 65 лет составила 20%, 11,8% и 0% соответственно для групп А, В и С ($p=0,005$ для групп А и В), а для пациентов после 65 лет она составила 30%, 9,7% и 10% ($p=0,003$ для групп А и В). Несмотря на то, что сочетанная лучевая терапия имела преимущества во всех возрастных группах, показатели выживаемости были лучше у пациентов после 65 лет, но различия были статистически не достоверными ($p=0,9$).

Показатели общей выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии независимо от пола, однако у мужчин эти различия были статистически достоверными ($p=0,002$), а у женщин эти различия были статистически не достоверны ($p=0,25$), что, возможно, связано с малым

количеством наблюдений (рисунок 36). 3-летняя ОВ у мужчин в группе А, В и С составили 38,2%; 24,7% и 0% соответственно, а для женщин- 26,3%; 8,9% и 7,4% соответственно.

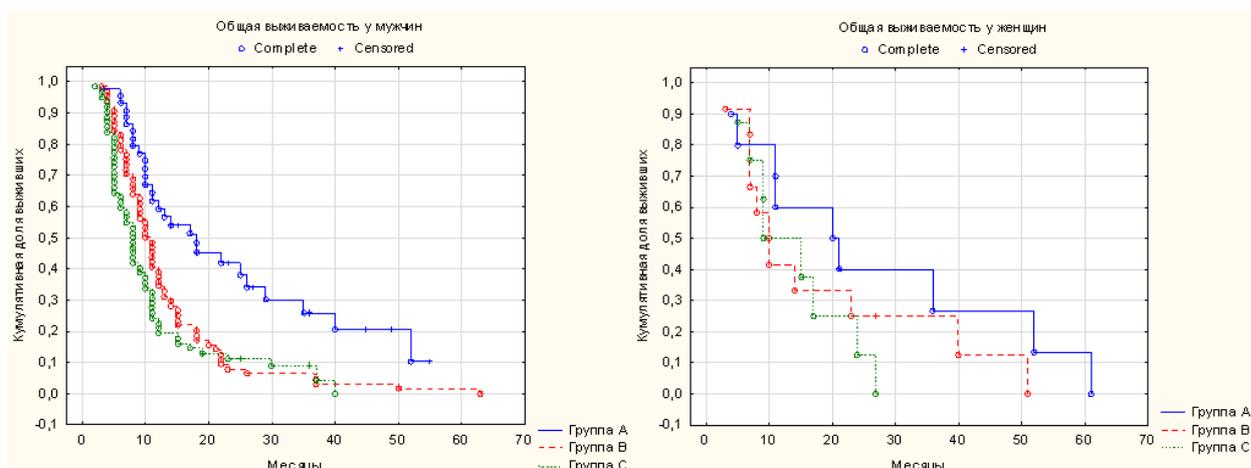


Рис.36. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом пола и варианта лучевой терапии.

При анализе с учётом причины отказа от хирургического лечения, независимо от того распространённый ли был процесс, либо у пациента была выраженная сопутствующая патология, или сочетание факторов - наилучшие показатели были при сочетанной лучевой терапии с включением в схему лечения брахитерапии высокой мощности ($p < 0,05$). Наибольшие показатели 3-летней выживаемости были у пациентов с локализованным процессом, составив 27,1%; 21%, 4,7% соответственно для групп А, В, С. При распространённом процессе показатели 3-летней выживаемости были самыми низкими при проведении только дистанционной лучевой терапии независимо от подведенной дозы и колебались от 0 до 8%. При добавлении брахитерапии эти цифры увеличились до 22%.

При анализе выживаемости больных раком пищевода, у которых имелось подозрение на инвазию в соседние органы по данным КТ, мы столкнулись с трудностями оценки 3-летней выживаемости в связи с её низкими цифрами. Поэтому для сравнения мы использовали 2-летнюю выживаемость, которая составила для пациентов без инвазии 43,7%; 11,8%,

10% соответственно для групп А, В и С, а для пациентов с подозрением на инвазию в соседние органы - 27%; 6,8% и 11,8% соответственно (рисунок 37).

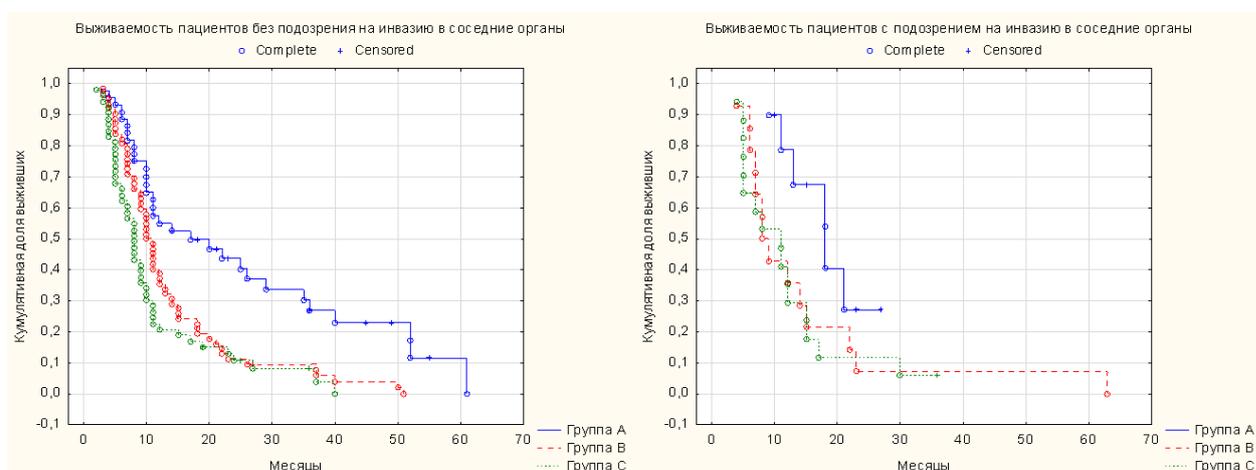


Рис.37. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом подозрения на инвазию в соседние органы и варианта лучевой терапии.

При отсутствии подозрения на инвазию в соседние органы, различия в показателях выживаемости при проведении сочетанной лучевой терапии были статистически выше, чем при дистанционной лучевой терапии ($p=0,005$ для групп А и В). Но при наличии подозрения на инвазию в соседние органы по данным КТ, преимущество сочетанной лучевой терапии в виде повышения общей выживаемости было статистически не достоверными ($p=0,53$ для групп А и В).

При отсутствии данных за поражение регионарных лимфатических узлов при проведении сочетанной лучевой терапии выживаемость пациентов была статистически выше в сравнении с ДЛТ ($p=0,0002$ для групп А и В), а при их метастатическом поражении выживаемость при сочетанной лучевой терапии и ДЛТ - сопоставима ($p=0,34$ для групп А и В). 2-летняя общая выживаемость у больных раком пищевода без поражения лимфатических узлов составила 47,8%; 11,8% и 10,6% соответственно для групп А, В и С, а с метастатическим поражением лимфатических узлов -16,9%; 5,8% и 16,9% соответственно (рисунок 38). Полученные данные можно объяснить тем, что

внутриполостное лечение действует локально, не затрагивая лимфоколлектор. Некоторое увеличение выживаемости в группе лучевой терапии до СОД 40-50 Гр при поражении регионарных лимфатических узлов в сравнении с дистанционной лучевой терапией до высоких доз, возможно, связано с большей токсичностью последней, но эти различия статистически не значимы ($p=0,83$).

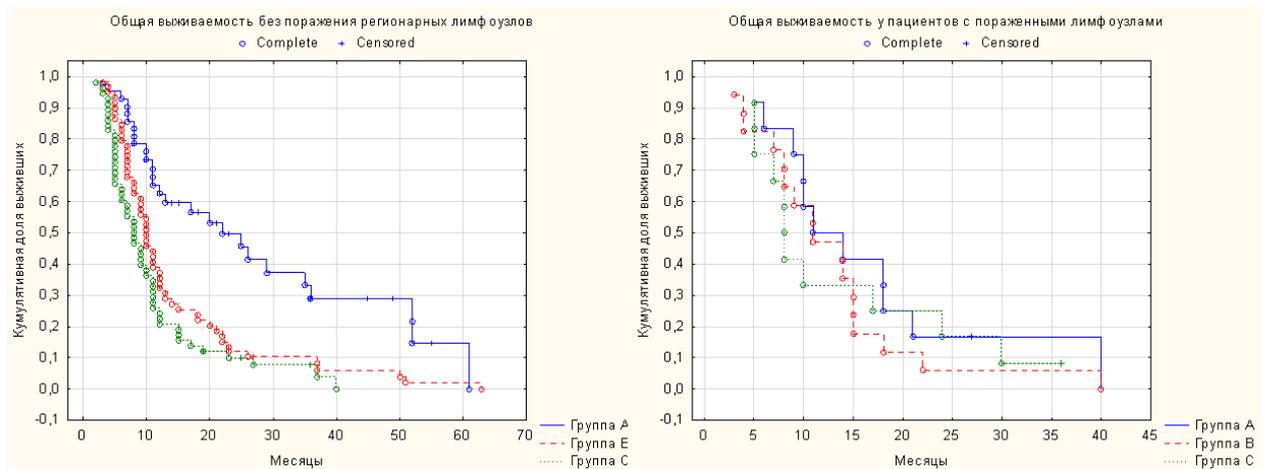


Рис.38. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом поражения регионарных лимфатических узлов и варианта лучевой терапии.

При проведении сочетанной лучевой терапии 3-летняя общая выживаемость для опухолей менее 5 см составила 29%, а для опухолей более 5 см - 24% ($p=0,7$). При ДЛТ до СОД 60-70 Гр эти показатели составили 16,9% и 1,1% ($p=0,86$) соответственно, а для ДЛТ до СОД 40-50 Гр - 15,2% и 2,4% соответственно ($p=0,18$), что представлено на рисунке 39.

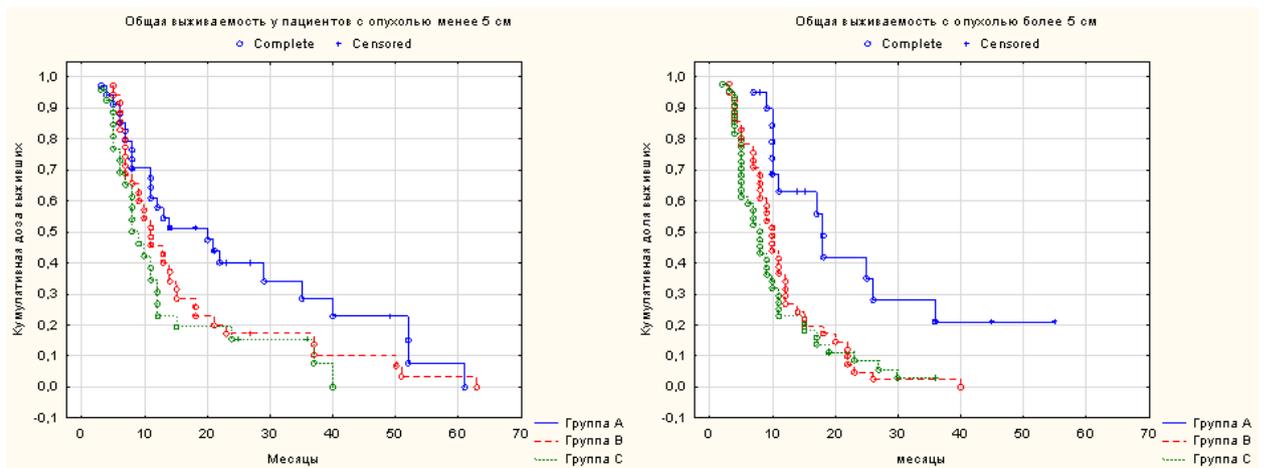


Рис.39 Показатели общей выживаемости больных раком пищевода с учётом протяженности опухоли и варианта лучевой терапии

Для опухолей более 5 см показатели выживаемости были ниже во всех группах, по сравнению с опухолями менее 5 см, но наибольшая разница была при проведении только ДЛТ. При проведении сочетанной лучевой терапии общая выживаемость была статистически выше как в группе с протяжённостью до 5 см, так и в группе - более 5 см, в сравнении с ДЛТ ($p < 0,05$).

Сочетанная лучевая терапия имела статистически значимое преимущество перед ДЛТ также в группах без клинически значимой дисфагии ($p=0,05$ для групп А и В) и с ее выраженным проявлением ($p=0,0002$ для групп А и В). Так, 3-летняя общая выживаемость у пациентов без клинически значимой дисфагии составила 30,4%; 23% и 15,9 % соответственно для группы А, В и С, а для пациентов с клинически значимой дисфагией- 26,2%; 7% и 3,3% соответственно (рисунок 40).

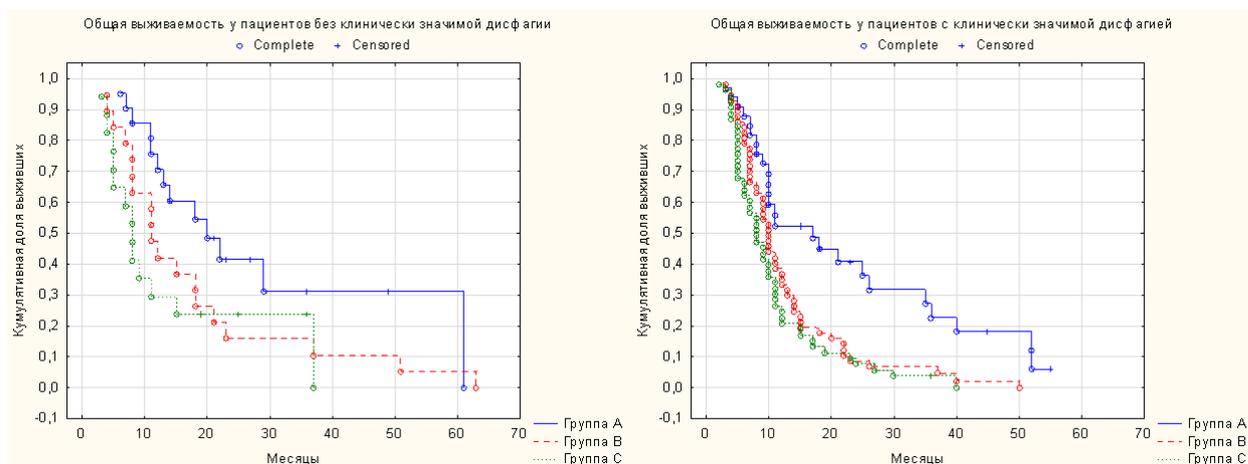


Рис. 40. Показатели общей выживаемости больных раком пищевода с учётом выраженности дисфагии и варианта лучевой терапии.

Наибольший выигрыш в показателях выживаемости при добавлении брахитерапии имели пациенты с изначально выраженной дисфагией. Это можно объяснить тем, что внутриполостная лучевая терапия является более эффективной в купировании дисфагии и обеспечивает более стойкий эффект.

При плоскоклеточном раке показатели выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии ($p=0,002$ для групп А и В). 3-летняя общая выживаемость составили 29,9%; 10,4% и 6,1% соответственно для групп А, В и С (рисунок 41).

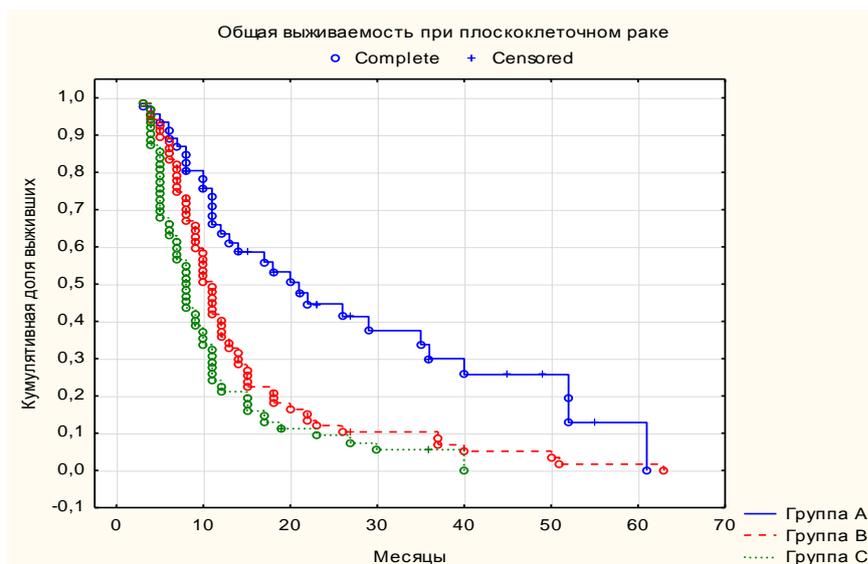


Рис.41. Показатели общей выживаемости у больных плоскоклеточным раком пищевода с учётом варианта лучевой терапии.

При аденокарциноме показатели общей выживаемости были ниже, чем при плоскоклеточном раке, и не отличались в группах в зависимости от варианта лучевой терапии ($p=0,28$ для групп А и В). Так, 1-летняя общая выживаемость составила 38%, 33% и 38% соответственно для групп А, В и С (рисунок 42).

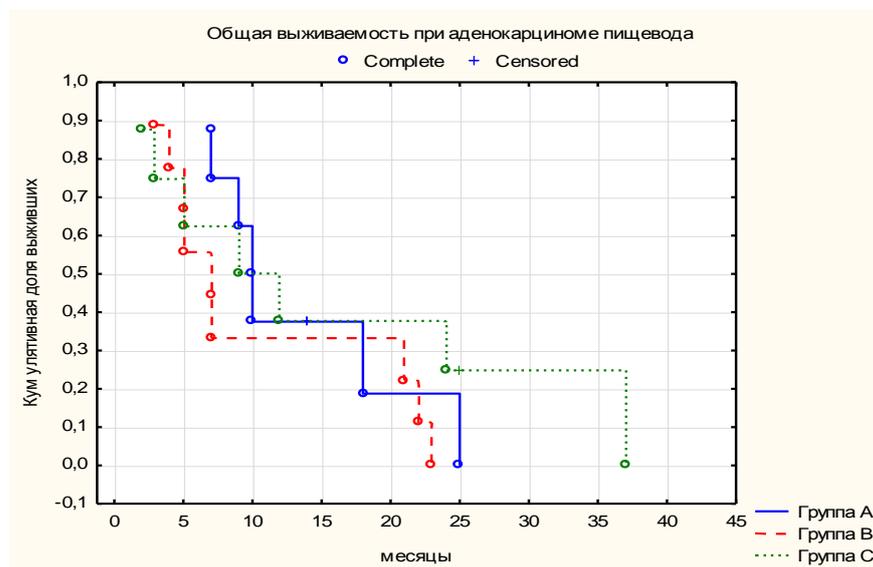


Рис.42. Показатели общей выживаемости у больных с аденокарциномой пищевода с учётом варианта лучевой терапии.

Низкие результаты лечения аденокарциномы пищевода можно объяснить меньшей радиочувствительностью данного гистологического

варианта, по сравнению с плоскоклеточным раком, но данные также могут быть не достоверны из-за малого количества наблюдений.

Проведение сочетанной лучевой терапии с радиомодификацией позволило увеличить показатели 3-летней общей выживаемости с 17,3% до 54,7% ($p=0,01$), что оказалось статистически значимым (рисунок 43). Однако при проведении ДЛТ до СОД равной 60-70 Гр, радиомодификация снижала показатели 3-летней выживаемости с 10,7% до 4,3% ($p=0,8$), а при ДЛТ до СОД равной 40-50 Гр она увеличивалась с 7,2% до 9,5% ($p=0,4$), однако эти различия были статистически не значимы.

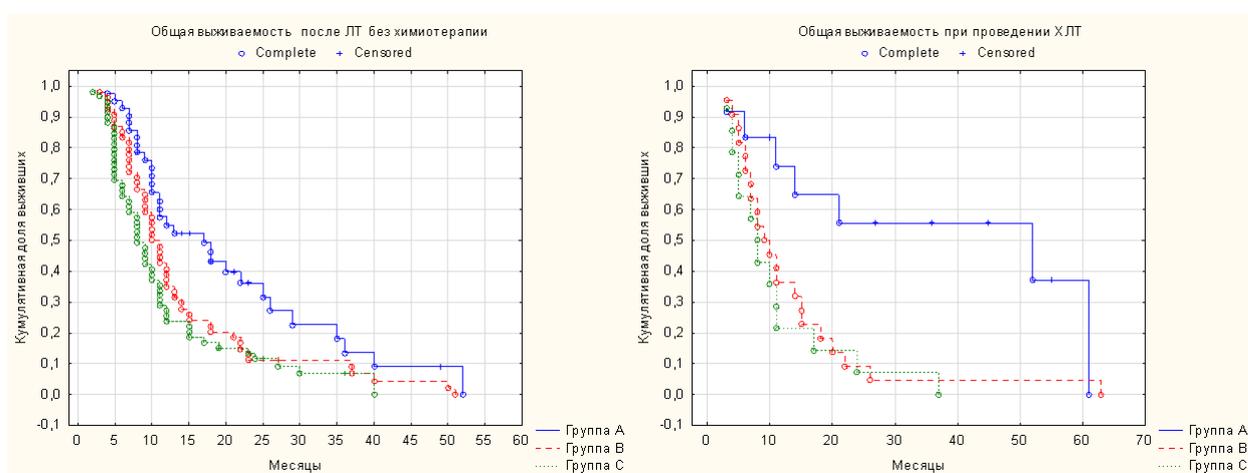


Рис.43. Показатели общей выживаемости у больных раком пищевода с учётом проведения радиомодификации химиотерапевтическими препаратами и варианта лучевой терапии.

Резюмируя выше сказанное, можно заключить, что сочетанная лучевая терапия имеет преимущество перед ДЛТ в группах пациентов до и после 65 лет, с протяженностью опухоли менее и более 5 см, при отсутствии данных за инвазию в окружающие ткани и метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, без и с наличием клинически значимой дисфагии и, при плоскоклеточном варианте опухоли, получавших лечение без радиомодификации и с применением химиотерапевтических препаратов. У женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражением внутригрудных лимфатических узлов показатели при проведении сочетанной лучевой терапии не отличаются от ДЛТ в самостоятельном варианте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак грудного отдела пищевода является важной социально-медицинской проблемой. Несмотря на относительно низкую заболеваемость, показатели одногодичной летальности являются одними из самых высоких среди всех злокачественных новообразований [24]. Основной контингент этих пациентов составляют мужчины в возрасте от 60-70 лет, имеющие осложненный социальный анамнез [88]. Как правило, это люди, злоупотребляющие вредными привычками, такими как курение или алкоголь. Высокий процент выявления местнораспространённого процесса говорит о часто поздней обращаемости пациентов за медицинской помощью [6]. Принятие решения о выборе вида специального лечения зачастую затруднено вследствие нарушения питания, обусловленного опухолевым стенозом. Как правило, эти пациенты имеют признаки дисфагии и потерю массы тела. Немаловажным является частое сочетание рака пищевода с выраженной сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, что обусловлено схожестью в этиологии развития этих заболеваний. «Золотым стандартом» в лечении данной категории пациентов является трехмодальный подход с проведением предоперационного курса химиолучевой терапии с последующим выполнением хирургического лечения [25]. Однако резектабельность рака пищевода в виду поздней диагностики колеблется в пределах 60-80% [11].

Высокая травматичность и процент послеоперационных осложнений и летальности зачастую заставляет самих пациентов отказываться от большой, калечащей операции [70]. Среди больных пожилого и старческого возраста послеоперационные осложнения возникают в 41,9% случаев, а летальность достигает 29% [32]. В случае отказа от хирургического лечения из-за распространённости процесса или сопутствующей патологии лучевая терапия выступает как единственный возможный метод специального лечения, однако ее результаты можно считать неудовлетворительными с

медианой выживаемости 6-10 месяцев и 3-летней выживаемостью менее 10% [119]. Увеличение СОД свыше 50 Гр ограничено толерантностью окружающих органов, таких как спинной мозг, сердце и лёгкие, и приводит к росту кардио-легочной токсичности [82, 93, 97, 146]. Однако такая доза не является радикальной для плоскоклеточного рака. Применение лучевой терапии с радиомодификацией химиотерапевтическими препаратами может улучшить результаты лечения, однако такое сочетание характеризуется высокой токсичностью с развитием лучевых реакций 3 и 4 степени в 44% и 20% случаев соответственно. Данный вид лечения может быть проведён только у хорошо отобранной группы пациентов [86].

Одним из способов увеличения суммарной очаговой дозы на первичный очаг без увеличения лучевой нагрузки на окружающие органы является проведение брахитерапии, когда радиоактивный источник подводится непосредственно к опухоли внутри естественной полости. В отличие от других опухолевых локализаций (предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи, женских половых органов), где брахитерапия прочно завоевала и сохраняет лидирующие позиции, применение брахитерапии при раке пищевода носит спорадический характер, а результаты её противоречивы. В настоящее время продолжаются дискуссии о месте брахитерапии в комбинированном и комплексном лечении больных раком пищевода, методологии её выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах [43]. Ограничения применения брахитерапии при раке пищевода в повседневной практике связаны с необходимостью согласованной работы радиотерапевтической, эндоскопической, рентгенологической и физико-дозиметрических служб, а также отсутствием опыта у медперсонала [81, 114, 131, 142]. Внедрение во второй половине XX века аппаратов для автоматизированного афтолоудинга значительно снизило радиационную нагрузку на обслуживающий персонал и расширило возможности для применения метода [47]. До последнего

времени в качестве источника ионизирующего излучения для аппаратов автоматизированного афтолоудинга использовался Ir192, преимуществом которого является низкая энергия фотонов, что обеспечивает более резкий спад градиента дозы [23]. В связи с коротким периодом полураспада Ir192, его эксплуатация требует частой замены источника. Co⁶⁰, используемый в аппарате MultiSource, имеет период полураспада около 5 лет, что делает его применение экономически более рентабельным. Исследования показали, что различия параметров изотопов Co60 и Ir192 можно нивелировать за счет оптимизации дозного распределения при трёхмерном планировании [115], однако в настоящее время клинические результаты применения Co60 для лечения рака пищевода достаточно скудны.

В связи с этим, целью работы было улучшить ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода за счёт включения в программу лечения брахитерапии высокой мощности и оценить значимость факторов, влияющих на эти результаты.

При выполнении данной работы мы поставили перед собой следующие задачи: разработать способ топографии внутрисполостной лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода для повышения точности планирования лечения на основе совмещения эндоскопических и рентгенологических данных; оценить и сравнить ближайшие результаты лучевой терапии: уменьшение дисфагии и объективный ответ у пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр; сравнить частоту негативных исходов после проведения сочетанной лучевой терапии или дистанционной лучевой терапии в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр; сравнить отдалённые результаты лучевой терапии на основании оценки уровня выживаемости без

прогрессирования дисфагии и общей выживаемости пациентов, получивших сочетанную лучевую терапию или дистанционную лучевую терапию в самостоятельном варианте до суммарных очаговых доз 60-70 Гр или 40-50 Гр; изучить и оценить влияние факторов на ближайшие и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода (возраст, пол, локализация, распространённость процесса, выраженность дисфагии, гистологический тип опухоли и проведение радиомодификации) независимо от применяемого метода лечения; провести анализ факторов, влияющих на общую выживаемость в зависимости от метода лучевой терапии и уровня подведенной дозы.

Для реализации и решения задач нами было проведено ретроспективное изучение результатов самостоятельной лучевой терапии у 200 пациентов со злокачественными новообразованиями грудного отдела пищевода, получивших лечение с 2008 по 2018 год. Все пациенты были разделены на три группы: группа А (n = 54) – пациенты, получившие курс СЛТ, который включал в себя проведение ДЛТ до 40-50 Гр с последующим выполнением двух сеансов внутрисполостной лучевой терапии высокой мощности источником Со60 с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю до СОД 14 Гр, что по изоэффекту соответствовало 24 изоГр. Общая СОД с учётом дистанционного этапа составила 64-74 изоГр; группа В (n = 76) – пациенты, получившие только ДЛТ по СПЛИТ-курсу до высоких доз 60-70 Гр; группа С (n = 70) – пациенты, получившие только ДЛТ, но с учётом общего статуса, сопутствующей патологии и распространённости процесса СОД была ограничена дозой 40-50 Гр. Распределение пациентов на группы осуществлялось по территориальному принципу.

Все группы были сопоставимы по полу, возрасту локализации и распространённости процесса, причине отказа от хирургического лечения, проведению радиомодификации и гистологическому типу опухоли.

Статистических различий между группами по этим показателям нами выявлено не было. Средний возраст всех пациентов составил 66 ± 5 лет, медиана возраста – 66 лет. Наиболее часто опухоль локализовалась в среднем и нижнем отделе пищевода, вместе они составили 75% от всех пациентов. Подавляющее число пациентов имели распространённость Т3, что составило 82% (160 пациентов). Около 20% пациентов имели данные за поражение внутригрудных лимфоузлов. Средняя протяжённость опухоли в группе А составила 5 ± 1 см (медиана - 5 см), в группе В- $5,5 \pm 1,5$ см (медиана - 6 см), в группе С- $6,5 \pm 1,5$ см (медиана - 7 см). Аденокарцинома встречалась в 12% случаев. Отказ от хирургического вмешательства в 27 % случаев (54 пациента) был обусловлен местной распространённостью процесса у соматически сохраненных пациентов, в 42% случаев (84 пациента) имело место выраженная сопутствующая патология, в 31% случаев (62 пациента) имело место сочетание распространённого процесса и сопутствующей патологии. Выраженная дисфагия 3-4 степени имела место у 29% (58 пациентов). Лучевая терапия совместно с введением химиотерапевтических препаратов была проведена 45 пациентам, что составило 22,5%. Радиомодификация осуществлялась по схеме цисплатин 75-100мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил длительные инфузии 750-1000мг/м²/сут в 1-4 дни, каждые 4 недели.

Дистанционную лучевую терапию проводили на гамма-терапевтических аппаратах с источником кобальт-60 (Theratron Elite Theratron Equinox, TERABALT) и на линейных ускорителях электронов (Philips SL-75 и Philips SL-20). Учитывая паллиативный характер лечения данной группы пациентов, применялось 2-D планирование.

В рамках данного исследования была разработана собственная методика топометрии при проведении внутрисполостной лучевой терапии (получен патент на изобретение №2698904). Вначале проводилась разметка на симуляторе с вынесением границ опухоли на кожу. В последующем, после установки интрастата в него последовательно вводился эндостат и проволока

с рентгенконтрастными маркерами, имитирующими положение радиоактивного источника, что позволяло установить границу между интрастатом и эндостатом, также рентгенконтрастные маркеры помещались на кожу соответственно проекции опухоли. Выполнялся рентгенологический контроль в 2-х проекциях с последующим построением трёхмерной модели. Предписание дозы осуществлялось на расстояние 0,5 см от стенки интрастата. Внутриполостная лучевая терапия проводилась на аппарате MultiSource, использующий источник Co60. В объём облучения включалась первичная опухоль +2 см в кранио-каудальном направлении.

Эффективность проведенного лечения оценивалась на основе как субъективного ответа в виде уменьшения выраженности дисфагии, так и по объективным показателям, а именно динамики опухоли по данным эндоскопических и рентгенологических методов обследования. Контроль над дисфагией определялся выживаемостью без прогрессирования дисфагии, которая рассчитывалась подобно общей выживаемости, но временной промежуток выбирался с момента окончания лучевой терапии до момента увеличения дисфагии на минимум 2 ступени вверх или необходимостью наложения гастростомы, а также смертью от любой причины.

Оценка выживаемости проводилась путем построения кривых дожития по методу Каплана – Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи Log-rank test. Результаты обрабатывались с помощью прикладных программ Statistica версии 10.

Субъективный ответ в виде уменьшения дисфагии был зафиксирован в 70,3% случаев в группе А; 48,7% случаев в группе В и 20% случаев в группе С. Различия в группах были статистически достоверны как между группами В и С, так и между группами А и В ($p < 0,05$).

Больше всего положительных эффектов по данным объективных методов оценки было зафиксировано в группе А, что составило 72,2%, причем в 14,8% случаев имело место полный эффект. Прогрессирования и

стабилизации больше всего зафиксировано в группе С, что объясняется уровнем подведенной дозы. Различия в показателях объективного ответа были статистически выше при проведении сочетанной лучевой терапии в сравнении с дистанционной лучевой терапией как до высоких доз, так и до СОД 40-50 Гр. Различия в объективном ответе при проведении только дистанционной лучевой терапии были статистически не достоверны со значением $p=0,12$.

Применение брахитерапии с проведением 2 фракций с РОД 7 Гр с интервалом в неделю не привело к увеличению нежелательных исходов. Так, пищеводный свищ зафиксирован в 9,3% случаев в группе А; в 17,1% случаев в группе В и в 11,4% случаев в группе С. Массивное кровотечение имело место в 3,7%; 2,6% и 1,4% случаев соответственно.

Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии для групп А, В и С составила 10, 5 и 3 месяцев соответственно. 2-х летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии для группы сочетанной лучевой терапии составила 23,7%, для ДЛТ до высоких доз - 9,7% и для ДЛТ до СОД 40-50 Гр - 6,6%. Различия для группы А были статистически достоверными $p < 0,05$, но при сравнении групп В и С значения $p > 0,05$, свидетельствуя о незначимости полученных различий в результатах.

Показатели однолетней общей выживаемости составили 59,4%; 39,4% и 25,7% соответственно для групп А, В, С, а 3-летней- 28,7%; 7,6% и 3,7% соответственно. Медиана выживаемости для группы сочетанной лучевой терапии составила 14 месяцев, для группы больных с ДЛТ до высоких доз- 10 месяцев и 8 месяцев для группы больных с ДЛТ до СОД 40-50 Гр.

Различия в общей выживаемости между группой А и В были статистически достоверными, $p=0,0002$. Полученные данные можно объяснить несколькими причинами, во-первых, как уже было описано выше, применение брахитерапии высокой мощности позволяет более длительно контролировать дисфагию, что обусловлено особенностью радиационного

воздействия внутрисполостной лучевой терапии, когда за раз подводится большая доза непосредственно к слизистой стенке пищевода, которая уменьшается пропорционально квадрату расстояния от источника. Во-вторых, согласно этому же закону, доза на критические структуры, такие как сердце и лёгкие резко уменьшается, что значительно снижает позднюю кардио-легочную токсичность.

При сравнении показателей выживаемости у больных, которым проводилась только дистанционная лучевая терапия с разным уровнем дозы, статистические различия не были получены, $p=0,137$. Полученные данные говорят о том, что увеличение дозы свыше 50 Гр от ДЛТ не влияет на общую выживаемость. По-видимому, это связано с поздней кардио-легочной токсичностью.

Так же в рамках проведенного исследования нами оценено влияние на результаты лечения отдельных прогностических факторов, таких как возраст, пол, локализация, распространённость процесса, выраженность дисфагии, гистологический тип опухоли и проведение радиомодификации, независимо от метода лучевой терапии.

Выживаемость относительно молодых пациентов и более возрастных были практически идентичны, со значением $p=0,57$. При сравнении выживаемости свободной от прогрессирования дисфагии, отмечено значительно преимущество в группе женщин со значением медианы 10 месяцев против 4,7 месяцев у мужчин. Полученные данные оказались статистически значимыми со значением $p=0,007$. Данные результаты отчасти можно объяснить тем, что женщины менее склонны к влиянию вредных привычек, которые приводят к хронической повторной травматизации слизистой пищевода, поэтому эффект лечения у них более стойкий. Показатели общей выживаемости у мужчин и женщин статистически не различались, $p=0,13$.

В зависимости от причины отказа от хирургического лечения все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли больные, которым было отказано в хирургическом лечении с учётом распространённости опухоли ($n=54$). Во вторую группу вошли пациенты с сопутствующей патологией, то есть опухоль была резектабельна, однако пациенты были не операбельны ($n=84$). В третью группу вошли пациенты, у которых и опухоль была нерезектабельная, и по сопутствующей патологии они были неоперабельны ($n=62$). Положительная динамика по данным объективных методов обследования у пациентов с распространённой опухолью зафиксирована в 66,6% случаев, у пациентов с выраженной сопутствующей патологией - в 57,1% случаев, в группе с сочетанием факторов- в 46,7% случаев, $p>0,05$. Улучшение и стабилизация дисфагии зафиксированы у 68,5% пациентов первой группы, у 83,3% пациентов второй и 66% пациентов третьей группы. При сравнении показателей 2 и 3 группы $p=0,02$, что говорит о достоверности отличий. Медиана выживаемости свободной от прогрессирования дисфагии в первой группе составила 4 месяца, во второй- 6,9 месяца и 4 месяца в третьей. Полученные различия для 1 и 2 групп оказались статистически значимыми со значением $p=0,045$, что можно было объяснить тем, что при наличии менее распространённых опухолей наблюдается более длительная ремиссия. Показатели выживаемость до года у этих пациентов были практически идентичными. После наблюдалось расхождение в пользу пациентов с резектабельными опухолями, которым отказали в хирургическом лечении только по сопутствующей патологии, но полученные результаты оказались статистически не значимыми ($p>0,05$).

При отсутствии данных за инвазию в соседние органы чаще имела место положительная динамика в виде уменьшения дисфагии, составив 48% против 29% в группе с подозрением на инвазию ($p=0,01$). Объективный ответ в виде уменьшения опухоли был одинаков и встречался в 44%. Значимых различий

в показателях общей выживаемости получено не было. 3-летняя общая выживаемость составила 14,2% и 9,1% соответственно, $p=0,71$. Поражение внутригрудных лимфоузлов в нашем исследовании также не являлось значимым фактором, влияющим на общую выживаемость со значением $p=0,64$. По протяжённости опухоли все пациенты были разделены на 2 группы: с протяженностью менее или равной 5 см ($n=95$) и протяженностью более 5 см ($n=105$). При меньших размерах опухоли частота уменьшения дисфагии была статистически выше - 52% против 38% ($p=0,01$), но показатели объективного ответа были статистически незначимы - 47% против 41% ($p=0,87$). Медиана выживаемости без прогрессирования дисфагии в группе с опухолью протяженностью менее 5 см составила 6 месяцев против 2,6 месяца для опухолей более 5 см ($p=0,003$). Пациенты с меньшей протяженностью опухоли имели лучшие показатели выживаемости. Так, 3-летняя общая выживаемость составила 19,1% против 5,8% ($p=0,02$).

Возможными причинами полученных данных является то, что более протяжённые опухоли характеризовались более агрессивным ростом, в то же время, при проведении лучевой терапии они предполагали больший размер выбираемых полей и зону облучения как при дистанционной лучевой терапии, так и при брахитерапии, что увеличивало токсичность от лечения.

В зависимости от выраженности дисфагии до начала лечения все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты без выраженных проявлений дисфагии ($n=57$), то есть пациенты с дисфагией 1 ст. (затруднение при глотании твердой пищи), во вторую группу ($n=143$) вошли пациенты с выраженным проявлением дисфагии 2-4 ст., а также носители гастростомы. Пациенты с начальным проявлением дисфагии имели преимущество в выживаемости перед пациентами с более значимым её проявлением. Так, 3-летняя общая выживаемость в группе с начальным проявлением дисфагии составила 19,7% против 8,7% в группе с клинически

значимой дисфагией. Полученные различия оказались статистически достоверными со значением $p=0,008$.

Значения общей выживаемости для плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода были практически идентичными. Однолетняя выживаемость для плоскоклеточного рака составила 40%, для аденокарциномы 36,3% со значением $p=0,4$. Также мы не получили статистических различий в выживаемости в зависимости от проведения радиомодификации. 3-летняя общая выживаемость составила 10,5% для группы лучевой терапии без химиотерапии и 18% для группы лучевой терапии с химиотерапией, $p=0,27$.

Помимо изучения влияния факторов риска на результаты лечения больных раком пищевода независимо от метода лечения, мы провели анализ их влияния на общую выживаемость с учётом применения различных вариантов лучевой терапии. Так, сочетанная лучевая терапия имела преимущество в выживаемости как у пациентов до 65 лет, так и после ($p>0,05$). Показатели общей выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии независимо от пола, однако у мужчин эти различия были статистически достоверными ($p=0,002$), а у женщин эти различия были статистически не значимыми ($p=0,25$), возможно, это связано с малым количеством наблюдений. 3-летняя ОВ у мужчин в группе А, В, С составили 38,2%; 24,7% и 0% соответственно, а для женщин - 26,3%; 8,9% и 7,4%.

С учётом причины отказа от лучевой терапии, независимо от того распространённый ли был процесс, или у пациента была выраженная сопутствующая патология, или сочетание факторов - наилучшие показатели были у больных с сочетанной лучевой терапией ($p < 0,05$).

При отсутствии подозрения на инвазию в соседние органы, различия в выживаемости при проведении сочетанной лучевой терапии были статистически выше, чем при дистанционной лучевой терапии ($p < 0,05$), но

при подозрении на инвазию, различия были статистически не достоверны ($p > 0,05$).

При отсутствии данных за поражение регионарных лимфатических узлов при проведении сочетанной лучевой терапии выживаемость пациентов была статистически выше в сравнении с ДЛТ ($p = 0,0002$ для групп А и В), а при их метастатическом поражении выживаемость при сочетанной лучевой терапии и ДЛТ - сопоставима ($p = 0,34$ для групп А и В). 2-летняя общая выживаемость без поражения лимфоузлов составила 47,8%; 11,8% и 10,6% для групп А, В и С, а с поражением -16,9%; 5,8% и 16,9% соответственно. Полученные данные можно объяснить тем, что внутриволостное лечение действует локально, не затрагивая лимфоколлектор. Некоторое увеличение выживаемости в группе лучевой терапии до СОД 40-50 Гр при поражении регионарных лимфатических узлов в сравнении с дистанционной лучевой терапией до высоких доз, возможно, связано с большей токсичностью последней, но эти различия статистически не значимы ($p = 0,83$). При проведении сочетанной лучевой терапии общая выживаемость была статистически выше в сравнении с ДЛТ ($p < 0,05$) как для опухолей менее 5 см, так и для более протяженных опухолей. То же самое наблюдалось у пациентов с клинически незначимой дисфагией и выраженным её проявлением. При плоскоклеточном раке показатели выживаемости были выше в группе сочетанной лучевой терапии ($p < 0,05$). 3-летняя общая выживаемость составили 29,9%, 10,4% и 6,1% соответственно для групп А, В и С. Общая выживаемость при аденокарциноме значимо не отличалась в группах. Так, 1-летняя общая выживаемость составила 38%, 33% и 38% соответственно для групп А, В, С ($p > 0,05$). Низкие результаты лечения аденокарциномы пищевода можно объяснить меньшей радиочувствительностью данного гистологического варианта по сравнению с плоскоклеточным раком, но данные могут быть не достоверны из-за малого количества наблюдений. Проведение сочетанной лучевой терапии с

радиомодификацией химиотерапевтическими препаратами позволило увеличить показатели 3-летней общей выживаемости с 17,3% до 54,7% ($p=0,01$), что оказалось статистически значимым. Но при проведении только дистанционной лучевой терапии применение радиомодификации статистически значимо не влияло на показатели выживаемости ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

1. При проведении топографии для планирования брахитерапии рака пищевода предложенным способом не было зафиксировано каких-либо побочных реакций или осложнений. Способ хорошо воспроизводим, позволяет достаточно точно проводить лечение в случаях отсутствия технической возможности КТ планирования и может быть применен в большинстве клиник Российской Федерации.
2. СЛТ с включением брахитерапии высокой мощности статистически достоверно ($p < 0,05$) улучшает показатели субъективного ответа в виде уменьшения дисфагии в 70,3% случаев в сравнении с 48,7% для группы ДЛТ до СОД 60-70Гр и 20% для группы ДЛТ до СОД 40-50Гр. Различия в объективном ответе по данным рентгенологических и эндоскопических методов также статистически достоверны ($p < 0,05$) в группе СЛТ, положительная динамика имела место в 72,2%; 50% и 37,1% случаев соответственно.
3. Сочетание ДЛТ и БТ с проведением 2 фракций с РОД 7 Гр и интервалом в неделю не приводит к увеличению негативных исходов в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). Пищеводный свищ зафиксирован в 9,3% случаев в группе СЛТ, 17,1% случаев в группе ДЛТ до СОД 60-70Гр, в 11,4% в группе ДЛТ до СОД 40-50 Гр, массивное кровотечение имело место в 3,7%; 2,6 и 1,4% случаев соответственно.
4. СЛТ статистически достоверно повышает выживаемость без прогрессирования дисфагии и общую выживаемость в сравнении с ДЛТ в самостоятельном варианте ($p < 0,05$). 2-летняя выживаемость без прогрессирования дисфагии при добавлении БТ составила 23,7%, при ДЛТ до СОД 60-70 Гр - 9,7%, при ДЛТ до СОД 40-50 Гр - 6,6%. 3-летняя ОВ составила 28,7%; 7,6 % и 3,7% соответственно. Различия в показателях при проведении только ДЛТ в самостоятельном варианте в группах до СОД 60-70 Гр и СОД 40-50 Гр были статистически не достоверными ($p > 0,05$).

5. Протяжённость опухоли и степень дисфагии до начала лечения являются главными факторами прогноза независимо от метода лучевой терапии. 3-летняя ОВ при протяжённости опухоли менее 5 см составила 19,1% против 5,8% при протяженности более 5 см ($p < 0,05$), а также 19,7% без выраженного проявления дисфагии до начала лечения против 8,7% с выраженным её проявлением ($p < 0,05$). При сравнении выживаемости без прогрессирования дисфагии, отмечено значительно преимущество у женщин со значением медианы выживаемости без прогрессирования дисфагии 10 месяцев против 4,7 месяцев у мужчин ($p < 0,05$).
6. Сочетанная лучевая терапия имеет преимущество перед ДЛТ в группах пациентов до/после 65 лет, мужчин, с протяженностью опухоли менее/более 5 см, при отсутствии данных за инвазию в окружающие ткани и метастазы во внутригрудные лимфатические узлы, без/с клинически значимой дисфагией, при плоскоклеточном варианте опухоли, получавших лечение без/с радиомодификацией. У женщин, пациентов с аденокарциномой, при наличии подозрения на инвазию в соседние органы и поражение внутригрудных лимфатических узлов показатели общей выживаемости статистически не отличаются от ДЛТ в самостоятельном варианте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании самостоятельного курса конвенциональной лучевой терапии у больных раком пищевода в случае отказа от хирургического лечения после ДЛТ до СОД 40-50 Гр, рекомендуется проводить брахитерапевтический буст с РОД 7 Гр и интервалом в 1 неделю до СОД 14 Гр.
2. При отсутствии технической возможности КТ топографии для планировании брахитерапии рака пищевода рекомендовано использовать симулятор для проецирования границ опухоли на кожу, с установкой интрастата в пищевод под эндоскопическим контролем и последующим рентгенологическим контролем и построением трёхмерной модели.
3. В случае отсутствия возможности проведение брахитерапии увеличение СОД от дистанционной лучевой терапии при 2D планировании свыше 50 Гр не приводит к увеличению выживаемости.

Список литературы

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта/ Е.М. Аксель // Сибирский онкологический журнал.- 2017. - Т.16, №3. – С.5–11.
2. Анипченко, С.Н. Смена парадигмы хирургического лечения рака пищевода/ С.Н. Анипченко, А.С. Аллахвердян// Эндоскопическая хирургия.-2018.-Т.24, №1,С.51-54.
3. Арутюнян, К.В. Хирургия рака пищевода: прошлое, настоящее, будущее (научный обзор) / К.В Арутюнян, К.Г. Шостка, И.М. Кузнецов [и др.]// Профилактическая и клиническая медицина.- 2018.- № 1.- С. 70-77.
4. Арутюнян, К.В. Оценка функциональной операбельности как предпосылка для профилактики осложнений после операции по поводу рака пищевода/ К.В Арутюнян, И.М. Кузнецов, К.С. Фёдоров [и др.]// Профилактическая и клиническая медицина.- 2017. - № 1. - С. 42-48.
5. Бойко, А.А. Брахитерапия в паллиативном лечении онкологических больных/ А.А. Бойко, А.В. Черниченко, С.Л. Дарьялова // Паллиат. мед. и реабилит. – 2003. – № 2. – С. 91-92.
6. Важенин, А.В. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2018 году: статистический сборник /А.В. Важенин, А.С. Доможирова, И.А. Аксёнова [и др.] - Челябинск: Челябинской областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2019. - 87 с.
7. ВОЗ. Лучевая терапия в лечении рака. Практическое руководство/ пер. О. Щербенко, ред. Е. Кудрявцева. - Cambridge , University Press, изд. Медицина, 2000. — 352 с.
8. Гладков, О.А. Ретроспективный анализ эффективности неоадьювантного лучевого и химиолучевого лечения у больных раком грудного

- отдела пищевода / О.А. Гладков, А.В. Важенин, А.А. Лукин [и др.]// Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 5. - С. 59-62.
9. Годжелло, Э.А. Пищевод Баррета-предвестник неоплазии или нет/ Э.А. Годжелло, М.В. Хрусталева, Н.А. Булганина [и др.]// Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. -2017. -Т. 5, № 2.- С. 21-28.
- 10.Гончаров, С.В. Эволюция возможностей купирования синдрома дисфагии при раке пищевода и желудка/ С.В Гончаров, В.Д. Чхиквадзе, М.А. Овезбердыева [и др.]// Вестник РНЦРР Минздрава России. - 2015. - Т. 15, №2. -С. 5.
- 11.Давыдов, М.И. Рак пищевода/М.И. Давыдов, И.С Стилиди. – 3-е изд., испр. и доп.– М: Издательская группа РОНЦ, 2007. – 392 с.
- 12.Дворецкий, С.Ю. Комплексное лечение рака пищевода с использованием брахитерапии и минимальноинвазивных хирургических технологий: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.12/ С.Ю. Дворецкий. - Санкт-Петербург, 2016. - 45с.
- 13.Дворецкий, С.Ю. Современная стратегия лечения рака пищевода / С.Ю. Дворецкий //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. - Т. 175, №4. – С. 102-107.
- 14.Деньгина, Н.В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода /Н.В.Деньгина// Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, №4. – С. 276 – 288.
- 15.Дробязгин, Е. А. Рак пищевода после химического ожога / Е.А. Дробязгин, Ю. В. Чикинев, И. Е. Судовых// Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2019.-№1.- С. 27-31.
- 16.Дробязгин, Е.А. Паллиативное лечение пациентов с дисфагией опухолевого генеза/ Е.А. Дробязгин, Ю.В Чикинев, О.Ю Аникеева [и др.] //Сибирский научный медицинский журнал.- 2015.- Т. 35, №3. -С. 46-52.

- 17.Жарков, В.В. Стентирование при раке пищевода: первый опыт, успехи и осложнения/ В.В. Жарков, А.П. Каркоцкая, В.В. Акинфеев [и др.]//Онкологический журнал. - 2009. - Т. 3, №4. - С. 16-24.
- 18.Ижанов, Е.Б. Современные подходы к лечению рака пищевода/ Е.Б. Ижанов, С.К. Менбаев, Р.Е Кадырбаева//Онкология и радиология Казахстана.-2018.- №4. - С. 41-46.
- 19.Ильин, И.А. Отдалённые результаты хирургического лечения рака пищевода при различных типах оперативного вмешательства/ И.А. Ильин, В.Т Малькевич// Онкологический журнал.- 2016. - Т. 10, №1.- С. 84-92.
- 20.Иншаков, Л.Н. Клинико-эндоскопическая диагностика хронических заболеваний и рака пищевода. Учебное издание / Л.Н. Иншаков, Г.Ф. Паламарчук, М.И. Кузьмин-Крутецкий. - СПб: СПбМАПО, 2011. – 110 с.
- 21.Канаев, С.В. Значение внутрисветной брахитерапии в лечении рака пищевода/ С.В Канаев, Е. В. Тюряева, С.Ю. Левченко [и др.]// Вопросы онкологии. – 2015. - Т. 61, №1. – С. 34-39.
- 22.Канаев, С.В. Консервативное лечение местнораспространённого и неоперабельного рака пищевода: возможности и перспективы/ С.В. Канаев, А.М. Щербаков, Е.И. Тюряева, А.А. Аванесян// Вопросы онкологии.- 2012.- Т. 58, № 2. - С. 199-202.
- 23.Канаев, С.В., Использование брахитерапии в лечении злокачественных опухолей/ С.В. Канаев, В.Г. Туркевич, С.Б. Баранов // Вопросы онкологии.- 2005. - Т. 51, № 2.- С. 245–252.
- 24.Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова; под ред. А.Д. Каприна - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.

25. Клинические рекомендации: Рак пищевода. Ассоциация онкологов России/ Аллахвердиев А.К., Давыдов М.И., Давыдов М.М [и др.] - М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.- 31с.
26. Козлов, С.В. Фотодинамическая терапия в коррекции дисфагии у больных раком пищевода/ С.В. Козлов, О.И Каганов, А.А Морятов [и др.]// Вестник экспериментальной и клинической хирургии.- 2019. - Т.12, № 2. - С. 102-106.
27. Левченко, Е.В. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода/ Е.В. Левченко, С.В. Канаев, Е.И. Тюреева [и др.]// Вопросы онкологии.- 2016.- Т. 62, №2. - С. 302-309.
28. Литвинов, Р.П. Брахитерапия местнораспространенного рака пищевода как компонент радикального лечения: преимущества и риски/ Р.П. Литвинов, М.В. Черных, М.И. Нечушкин [и др.]//Злокачественные опухоли.- 2016. – №4, спецвыпуск 1. - С. 109–114.
29. Мельников, О.Р. Рак пищевода клиническая картина и стадирование заболевания / О.Р.Мельников // Практическая онкология .- 2003. - Т.4, № 2. – С. 66-69.
30. Мерабишвили, В.М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком пищевода (популяционное исследование) /В.М. Мерабишвили// Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59, №2. – С. 41-46.
31. Мирошников, Б.И. Пластика пищевода/ Б.И. Мирошников, Г.Н. Горбунов, А.П. Иванова// СПб: ЭЛБИ, 2012. – 368 с.
32. Павелец, К.В. Возможности оптимизации хирургического лечения рака пищевода в возрастном аспекте/ К.В.Павелец, Н.Ю. Коханенко, К.В. Медведев [и др.]// Вестник хирургии им. И.И.Грекова. - 2014. – Т. 173, №1.- С. 30-33.

- 33.Паньшин, Г.А. Рак пищевода. Роль радиотерапии в проведении специального лечения (практические аспекты)/ Г.А.Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.- 2017. -Т. 17, № 2.- С. 5.
- 34.Пат. 2459643 Российская Федерация, МПК А61N 5/10, А61N 1/44, А61К 31/282. Способ комплексного лечения местнораспространенного рака грудного отдела пищевода/ Е. В. Левченко, А.С. Барчук, С.В. Канаев [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова" Минздравсоцразвития России - №2011125228/14; заявл. 17.06.2011; опубл. 27.08.2012, Бюл. № 24.-7с.
- 35.Пат. 2286724 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 . Способ проведения интрастата для брахитерапии рака пищевода/ К. Г. Утин, А. В.Важенин, Н. В. Ваганов; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Росси-№ 2005106680/14; заявл. 09.03.2005; опубл. 10.11.2006, Бюл. № 31.-5с.
- 36.Савельев, А.В. Преимущества использования пролонгированного низкодозного введения цитостатиков в комбинированном неоадьювантном лечении рака грудного отдела пищевода / А.В. Савельев, А.В. Важенин, О.А. Гладков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № 4. - С. 6-8.
- 37.Семикоз, Н. Г. Методы лучевой терапии при раке пищевода/ Н. Г Семикоз, А. И. Ладур, А. Е. Чумаков [и др.]// Новообразование (Neoplasm).- 2017.- Т. 9, № 4.- С. 209-216.
- 38.Скворцов, М.Б. Рак пищевода: Хирургическое лечение / М.Б.Скворцов/ Сибирский медицинский журнал. - 2011. - Т.103, №4. - С. 21-30.

- 39.Соболев, Д.Д. Результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена за 10 лет/ А.Д. Соболев, А.С Мамонтов, В.М. Хомяков [и др.]//Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.- 2018.- Т. 7, № 7.-С. 4-14.
- 40.Стилиди, И.С. Рак пищевода. Энциклопедия клинической онкологии/. И.С Стилиди, под ред. М.И. Давыдова.- М.: ООО «РЛС-2004», 2014.- 326 с.
- 41.Титова, В.А. Контактная лучевая терапия на аппарате АГАТ-ВТ с использованием отечественных систем визуализации и планирования (лекция)/ В.А. Титова, Д.А. Коконцев, А.В. Ивашин [и др.] // Вестник РНЦРР Минздрава России.- 2016 .- Т. 16, №3. - С. 9
- 42.Туманина, А.Н. Опыт применения фотодинамической терапии в местно-распространённом раке пищевода/ А.Н. Туманина, А.А. Полежаев// Тихоокеанский медицинский журнал.- 2017. - №3. - С. 75-76.
- 43.Тюряева, Е.И. Роль брахитерапии в лечении рака пищевода. Лекция/ Е.И Тюряева// Вопросы онкологии.- 2017.-Том 63, № 4.- С. 660-665.
- 44.Утин, К.Г. Роль эндоскопических вмешательств в паллиативном сочетании лучевой лечении рака пищевода/ К.Г. Утин, А.В. Важенин, Л.Э. Брежнева //Паллиативная медицина и реабилитация.- 2005. - № 3. - С. 19-23.
- 45.Шахсуварян, С.Б.Рак пищевода: классификация, диагностика, лечение, количественная оценка степени функциональных нарушений при осуществлении медико-социальной экспертизы/ С.Б. Шахсуварян, Л.Л. Науменко, Е.С.Красновская [и др.]// Медико-социальные проблемы инвалидности.- 2017. - №1. – С. 48-60.
- 46.Шогенов, М.С. Предоперационная химиолучевая терапия в комплексном лечении больных местно-распространённым раком грудного отдела пищевода/ М.С. Шогенов, М.М. Давыдов,

- А.К.Аллахвердиев [и др.] //Современная онкология.- 2018. - Т. 20, № 1. - С. 50-53.
- 47.Щербаков, А.М. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода/ А.М. Щербаков, Н.Н. Симонов, С.В. Канаев [и др.]// Практическая онкология.- 2003.- Т.4, №2.– С. 91-98.
- 48.Яблоков, И.Н. Результаты и осложнения паллиативного стентирования пищевода при его злокачественном поражении/ И.Н. Яблоков, И.В. Червоногородский, А.И. Бабич [и др.]// Паллиативная медицина и реабилитация.- 2018.- № 4.- С. 34-38.
- 49.Alderson, D. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial/ D. Alderson, D. Cunningham, M. Nankivell [et al.]//Lancet Oncol. - 2017.-Vol. 18, №9. - P. 1249–1260.
- 50.Allum, W.H. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer/ W.H. Allum, J.M. Blazeby, S.M. Griffin [et al.]// Gut.- 2011. - №60. - P. 1449-1472.
- 51.Amdal, C.D. Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomized phase III trial/ C.D. Amdal, A. Jacobsen, B. Sandstad [et al.]// Radiother. Oncol. - 2013. - №107. - P. 428-433.
- 52.Arnott, S.J. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma/S.J. Arnott, W. Duncan, M. Gignoux [et al.]//Cochrane Database Syst. Rev. - 2005. - №4.- P. 1799-1801.
- 53.Al-Sarraf, M. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study/M. Al-Sarraf, K. Martz, A. Herskovic [et al.]// J. Clin. Oncol.- 1997.-№15. - P. 277–284.

54. Berg, C. MRI-guided treatment for esophageal cancer: MRI-accelerator and brachytherapy/ C. Berg, S. Crijs, J. Lagendijk [et al.]// Brachytherapy. - 2018. - Vol. 54, №4. - P. 1220-1226.
55. Bergquist, H. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial/ H. Bergquist, U. Wenger, E. Johnsson [et al.]// Dis. Esophagus. – 2005. – Vol. 18, №3. – P. 131-139.
56. Beyzadeoglu, M. Basic Radiation Oncology/ M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit, C. Ebruli / New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. - 575 p.
57. Bhatt, L. Intraluminal high-dose-rate brachytherapy for palliation of dysphagia in cancer of the esophagus: initial experience at a single UK center / L. Bhatt, S. Tirmazy, S. Sothi // Dis. Esophagus. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 57-60.
58. Boonstra, J.J. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial/ JJ. Boonstra, T.C. Kok, B.P. Wijnhoven [et al.]//BMC Cancer. - 2011.-№11.-P. 181.
59. Brachytherapy: Applications and Technique/ P. Devlin, R. Cormack, C. Holloway et al. -2nd Edition.- Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.- 576 p.
60. Bravi, F. Dietary patterns and the risk of esophageal cancer / F. Bravi, V. Edefonti, G. Randi [et al.]// Ann. Oncol. - 2012. - Vol. 23, №3. - P. 765–770.
61. Burmeister, B.H. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial/ B.H. Burmeister, B.M. Smithers [et al.]//Lancet Oncol. - 2005. - №6. - P. 65–68.
62. Buzurovic, I.M. Clinical implementation of a novel applicator in high-dose-rate brachytherapy treatment of esophageal cancer/ I.M. Buzurovic,

- J.L. Hansen, M.S. Bhagwat [et al.]//J. Contemp Brachytherapy. - 2016. - №4.- P. 319-325.
- 63.Castellsague, X. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women/ X. Castellsague, N. Muñoz, E. De Stefani [et al.]// Int. J. Cancer.-1999. - Vol.82, №5. - P. 657–664.
- 64.Cihoric, N. Portfolio of prospective clinical trials including brachytherapy: an analysis of the Clinical Trials/ N. Cihoric, A. Tsikkinis, C.G. Miguez, [et al.]//Radiat. Oncol. - 2016. - №22. - P. 11-48.
- 65.Conroy, T. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial/ T. Conroy, M-P. Galais, J-L Raoul [et al.]//Lancet Oncol.- 2014.- №15.- P. 305–314.
- 66.Cooper, J.S. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group / J.S. Cooper, A. Herskovic //JAMA.- 1999.- №281.- P. 1623–1627.
- 67.Créhange, G. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: federation francophone de Cancerologie digestive 9102/ G. Créhange, P. Maingon, K. Peignaux [et al.]// Clin. Oncol.- 2007. -№25. - P. 4895–4901.
- 68.Cunningham, D. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03); primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial/ D. Cunningham, S. Stenning, E. Smyth [et al.]// Lancet Oncol.- 2017.- Vol. 18, №3.-P. 357–370.
- 69.Dai, Y. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer/ Y. Dai, C. Li, Y. Xie, [et al.]// Cochrane Database Syst. Rev.- 2014. - №10. - P. 5048.

70. Davies, L. Prognostic significance of age in the radical treatment of oesophageal cancer with surgery or chemoradiotherapy: a prospective observational cohort study/ L. Davies, W.G. Lewis, D.T. Arnold [et al.]// Clin. Oncol. - 2010. - Vol. 22, №7. -P. 578-585.
71. De Vita, V. Cancer. Principles & Practice of Oncology / V. De Vita, S. Lawrence, S. Rosenberg [et al.]- 11th edition. - Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. – 4361 p.
72. Earlam, R. Oesophageal squamous cell carcinoma, II: a critical view of radiotherapy/ R. Earlam, J.R. Cunha-Melo // Br. J. Surg. – 1980. – Vol. 67, №7. – P. 457- 461.
73. Eldeeb, H. External beam radiotherapy versus brachytherapy in the management of malignant oesophageal dysphagia: a retrospective study/ H. Eldeeb, S. Reza, U. Shmueli [et al.]//J. BUON. – 2012. – Vol. 17, №3. -P. 508-511.
74. Ell, C. New bougie applicator system for intraluminal «high dose rate» afterloading radiotherapy of esophageal carcinoma/ C. Ell// Endoscopy. – 1993.– №. 25. – P. 236-239.
75. Emami, B. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation / B. Emami, J. Lyman, A. Brown // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – Vol. 21, № 1.– P. 109-122.
76. Freddie, B. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries /B. Freddie, J. Ferlay, I Soerjomataram [et al.]// CA: A Cancer Journal for Clinicians. - 2018. - Vol. 68, №6.-P. 394-424.
77. Frobe, A. Intraluminal brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus/ A. Frobe, G. Jones, B. Jaksic [et al.]// Dis. Esophagus. – 2009.–Vol. 22, №6. – P. 513-518.

78. Fok, M. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study/ M. Fok, J.S. Sham, D. Choy [et al.]// *Surgery*. - 1993. - №113. - P. 138–147
79. Folkert, M. Endoluminal high-dose-rate brachytherapy for early stage and recurrent esophageal cancer in medically inoperable patients / M. Folkert, G.N. Cohen, A.J. Wu [et al.] // *Brachytherapy*. - 2013. - Vol. 12, №5. - P. 463-470.
80. Fuccio, L Brachytherapy for the palliation of dysphagia owing to esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies/ L . Fuccio, D. Mandolesi, A. Farioli [et al.]// *Radiother. Oncol.* - 2017. - Vol. 122, №3. - P.332–339.
81. Fuccio, L. Underuse of brachytherapy for the treatment of dysphagia owing to esophageal cancer/ L. Fuccio, A. Guido, C .Hassan [et al.]// *An. Italian survey*.-2016. - № 48. – P. 1233-1236.
82. Gagliardi, G. Radiation Dose–Volume Effects in the Heart/ G. Gagliardi, G. Constine, V. Moiseenko [et al.]// *International journal of radiation oncology, biology, physics*. - 2010. - Vol. 76, № 3. - P. 77–85.
83. Gaspar, L. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report/ L. Gaspar, K. Winter, WI. Kocha [et al.]// *Cancer*.- 2000. - Vol., №88.-P. 988-995.
84. Gaspar, L.E. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia// L.E. Gaspar, S. Nag, A. Herskovic [et al.]// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. –Vol. 38, №1. - P. 127-132.
85. Grazziotin, R. HDR brachytherapy in advanced esophageal cancer: Analysis of the palliation of dysphagia in 108 patients // R. Grazziotin, M.L.

- Reisner, A.A Rosa [et al.]// J. Clin Oncology. – 2011.–Vol.29, № 15. – P. 145-199.
- 86.Gwynne, S. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer e a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer/ S. Gwynne, C. Hurt, M. Evans [et al.]// Clin. Oncol. - 2011. - Vol. 23, №3. - P. 182-188.
- 87.Halder, A. Comparative study of concomitant chemoradiation versus concomitant chemoradiation followed by high-dose-rate intraluminal brachytherapy in locally advanced esophageal carcinoma: a single institutional study/ A. Halder, R. Biswas, A. Ghosh [et al.]//J Con-temp. Brachytherapy.- 2018. - №3. - P. 225-231.
- 88.Hansen, K. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology/ K. Hansen, M. Roach. - San Francisco: Springer, 2018. – 961 p.
- 89.Herskovic, A. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus/ A. Herskovic, K. Martz, M. al-Sarraf [et al.]//N. Engl. J. Med. - 1992. - №326. - P. 1593–1598.
- 90.Homs, M.Y. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial/ M.Y. Homs, E.W. Steyerberg, W.M. Eijkenboom [et al.]// Lancet. – 2004. – №364. -P. 1497-1504.
- 91.Hvid-Jensen, F. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett’s esophagus/ F. Hvid-Jensen, L. Pedersen, A.M. Drewes [et al.]// The New England Journal of Medicine.- 2011.- Vol. 365, №15.- P. 1375–1383
- 92.Kelsen, D.P. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer/ D.P. Kelsen R. Ginsberg, T.F. Pajak [et al.]//N. Engl. J. Med.- 1998.- №339.- P. 1979–1984.
- 93.Kirkpatrick, J. Radiation Dose–Volume Effects in the Spinal Cord/ J. Kirkpatrick, A. van der Kogel, T. Schultheiss [et al.]// International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2010. - Vol. 76, № 3. - P.42–49.

94. Kobayashi, Y. Esophageal motion characteristics in thoracic esophageal cancer: Impact of clinical stage T4 versus stages T1-T3/ Y. Kobayashi, M. Myojin// *Advances in Radiation Oncology*. - 2016. - Vol. №4. – P .222-229.
95. Kumar, M. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer/ M. Kumar, K. Swamy, SS. Supe, [et al.]// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1993. - Vol. 27, №5. - P. 1069-1072.
96. Lagergren, J. Diverging trends in recent population based survival rates in oesophageal and gastric cancer/ J. Lagergren, F. Mattson // *PLoS One*. - 2012. - №7. -P. 7-10
97. Lawrence, B. Radiation Dose–Volume Effects in the Lung/ B. Lawrence, M. Soren, M. Bentzen [et al.]// *International journal of radiation oncology, biology, physics*. - 2010.-Vol. 76, № 3. - P.70–76.
98. Lettmaier, S, Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique/ S Lettmaier, V. Strnad. // *J. Contemp. Brachytherapy*. - 2014. - №6. - P. 236-241.
99. León, X. Second neoplasm in patients with head and neck cancer/ X. León, M. Quer, S. Diez [et al.]// *Head Neck*.- 1999. - Vol. 21, №3. - P. 204–210.
100. Levi, F. Second primary cancers in patients with lung carcinoma/ F. Levi, L. Randimbison, V.C. Te [et al.]// *Cancer*. - 1999. - Vol.6, №1.- P.186–190.
101. Mariette, C. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901/ C. Mariette, L. Dahan, F. Mornex [et al.]// *J. Clin. Oncol.*- 2014. -№32. - P. 2416–2422.
102. Mehta, S. Quality of life assessment with different radiotherapy schedules in palliative management of advanced carcinoma esophagus: a

- prospective randomized study/ S. Mehta, S.C. Sharma, R. Kapoor [et al.]//Indian. J. Palliat. Care.- 2008. - №14. - P. 90-96.
103. Minsky, B.D. INT 0123 (radiation therapy oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy/B.D. Minsky, T.F. Pajak, R.J. Ginsberg [et al.]//J. Clin. Oncol. - 2002. - №20. - P. 1167–1174.
104. Muijs C. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma/ C. Muijs, JC. Beukema, VE. Mul [et al.]// Radiother. Oncol. - 2012. -Vol. 102, №2. - P. 303-308.
105. Murakami, Y1. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer/ Y1. Murakami, Y. Nagata, I. Nishibuchi [et al.]// Int. J. Clin. Oncol.- 2012. - Vol. 17, №3. - P. 263-271
106. Nakagawa, K. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan / K. Nakagawa, T.Koike, K.Iijima [et al.]//Am. J. Gastroenterol. - 2014. – Vol. 109, №3. – P. 348-356.
107. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal Cancers and Esophagogastric Junction. Version 1.2019 [Электронный ресурс] /J.A. Ajani, T.A. D`Amico, D.J. Bentrem [et al.].- 2019.- Режим доступа: <https://www.nccn.org>.
108. Ogawa, K. Intraluminal brachytherapy using a balloon applicator for superficial esophageal carcinoma: importance of applicator confirmation by computed tomography/ K. Ogawa, T. Toita, Y. Kakinohana [et al.]//Radiat. Med. - 1999. - Vol. 17, №5. - P. 399-402.
109. Okawa, T. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology

- (JASTRO) Study Group/ T. Okawa, T. Dokiya, M. Nishio [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1999. - Vol. 45, №3. - P. 623-628.
110. Okawa, T. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer/ T. Okawa, M. Kita, M. Tanaka [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 1989. - №17. - P. 49–54.
111. Ollivier L. International criteria for measurement of tumour response/ L. Ollivier, A.R. Padhani, J. Lecle`re//Cancer Imaging.- 2001. - №2. - P. 31–39.
112. Omari, J. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy in the treatment of metastatic esophageal squamous cell carcinoma/ J. Omari, C. Heinze, A. Wilck [et al.]// J. Contemp. Brachytherapy.- 2018. – Vol. 10, №5. - P. 439-445.
113. Oppedijk, V. Patterns of recurrence after surgery alone versus pre-operative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials/V. Oppedijk, A. Gaast, J.B. Lanschot [et al.]//J. Clin. Oncol. - 2014. - №32.- P. 385–391.
114. Opstelten, J.L. Variation in palliative care of esophageal cancer in clinical practice: factors associated with treatment decisions/ J.L. Opstelten, L.R. de Wijkerslooth [et al.]// Dis. Esophagus. - 2017.- Vol. 30, №2. - P. 1-7.
115. Palmer, A. Does the Choice of Isotope, ^{60}Co or ^{192}Ir , Affect Treatment Planning Techniques and Outcomes for High Dose Rate (HDR) Brachytherapy? / A. Palmer, B. Mzenda // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2010.- Vol. 78, №3. - P. 853-855.
116. Pareek, V. Assessment of role of intraluminal brachytherapy as a palliative treatment in advanced esophageal cancer/ V. Pareek, B. Rajendra, C. Manish [et al.]// J. Contemp. Brachytherapy. - 2018. - Vol. 10, №4. - P. 385–395.

117. Pennathur, A. Oesophageal carcinoma. Treatment Modalities for Esophageal Adenocarcinoma in the United States: Trends and Survival Outcomes / A. Pennathur, M.K. Gibson, B.A Jobe [et al.] //Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 400–412.
118. Perez, A. Principles and practice of radiation oncology /A. Perez, E.C. Halperin. - Seventh edition. - Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.-7402 p.
119. Raghunath, S. Endo-luminal brachytherapy with induction chemotherapy and definitive chemoradiation: A systematic overview of technique, symptomatic consequences overall survival, and toxicities/ S. Raghunath, R. Tiwari, R. Sultana// Contemp. Brachytherapy.- 2018. - Vol. 10, №4. - P. 385–395.
120. Rosenblatt, E. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency/ E. Rosenblatt, G. Jones, R.K. Sur [et al.]//Radiother Oncol. - 2010. - №97. -P. 488–494.
121. Semenkovich, T.R. Adjuvant Therapy for Node Positive Esophageal Cancer after Induction and Surgery: A Multisite Study/ T.R. Semenkovich, M. Subramanian, Y Yan [et al.] /Ann. Thorac. Surg. - 2019. - №19. - P. 864-871.
122. Sinha, S. M. Brachytherapy in the Palliation of Oesophageal Cancer: Effective but Impractical? / S. M. Sinha, M.H. Varagunam, N.D Park [et al.]//Clinical Oncology//.- 2019. – Vol. 31, №7. – P .87–93.
123. Shapiro, J. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS):long-term results of a randomised controlled trial/ J. Shapiro, JJ.B. van Lanschot, M.M. Hulshof [et al.]//Lancet Oncol.- 2015.- №16.- P. 1090–1098.
124. Sharma, V. Palliation of advanced/recurrent esophageal carcinoma with highdose-rate brachytherapy/ V. Sharma, U. Mahantshetty, K.A. Din-

- shaw [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. –№52. –P. 310–315.
125. Shridhar, R. Radiation Therapy and Esophageal Cancer/ R. Shridhar, K. Almhanna, K.L. Meredith [et al.]// Cancer Control. – 2013. - №20. - P. 92 – 110.
126. Sjoquist, K.M. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis/K.M. Sjoquist, B.H. Burmeister, B.M. Smithers [et al.]//Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12, №7.– P. 681-692.
127. Spaander, M.W., Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline Appendix e1/ M.W Spaander, T.H. Baron, P.D. Siersema [et al.]//Endoscopy. - 2016. - №48. - P. 939-948.
128. Stahl, M. Oesophageal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up/ M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans [et al.]//Ann. Oncol. - 2013. - №24. - P. 342-350.
129. Stahl, M. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus/ M. Stahl // J. Clin Oncol.- 2005. - Vol. 23, №23. - P. 10–17.
130. Sun, X. Randomized clinical study of surgery versus radiotherapy alone in the treatment of resectable esophageal cancer in the chest/X. Sun, J. Yu, X. Fan [et al.]// Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. - 2006. - Vol. 28, №10. - P. 784–787.
131. Suntharalingam, M. The national practice for patients receiving radiation therapy for carcinoma of the esophagus: results of the 1996-1999 Patterns of Care Study/ M. Suntharalingam, M. Moughan, L.R. Coia [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-2003. - №56. - P. 981-987.
132. Sur, R. Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external

- beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer/ R. Sur, B. Donde, C. Falkson [et al.]// Brachytherapy. - 2004. - №3. - P. 191-195.
133. Sur, R. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study/ R. Sur, C.V. Levin, B. Donde [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2002. - №53.-P. 127–133.
134. Swisher, S.G. Final results of NRG oncology RTOG 0246: an organ-preserving selective resection strategy in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation/ S.G Swisher, J. Moughan, R.U. Komaki [et al.]// J. Thorac. Oncol.- 2017.- №12.- P. 368–374.
135. Tai, P. Esophageal cancer management controversies: Radiation oncology point of view/ P. Tai, E .Yu // World J. Gastrointest. Oncol. – 2014. - Vol. 6, №8. – P. 263-274.
136. Tamaki, T. Comparison of efficacy and safety of low-dose-rate vs. high-dose-rate intraluminal brachytherapy boost in patients with superficial esophageal cancer/ T. Tamaki, H. Ishikawa, T. Takahashi [et al.]// Brachytherapy. - 2012. - Vol. 11, №2. -P. 130-136
137. Teniere, P. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial French University Association for Surgical Research / P. Teniere, J.M. Hay, A. Fingerhut [et al.]// Surg. Gynecol. Obstet. - 1991. - №173. - P. 123–130.
138. The GEC ESTRO hand-book of brachytherapy/ edit by A. Gerbaulet, R. Pötter, JJ. Mazon [et al.] - Belgium: ACCO, Leuven, 2002. – 679p.
139. Tian, D. Comparative study of self-expanding metal stent and intraluminal radioactive stent for inoperable esophageal squamous cell carcinoma/ D. Tian, H. Wen, M. Fu// World. J. Surg. Oncol. - 2016. - Vol. 22, №14. - P. 18.

140. Turati, F. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma/ F.A. Turati, I. Tramacere, C. La Vecchia [et al.]// Ann. Oncol. - 2013. - Vol. 24, №3. - P. 609–661.
141. Van Hagen, P. Preoperative Chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer/ P. Van Hagen, MC. M. Hulshof, JJ.B. van Lanschot [et al.]//N. Engl. J. Med.-2012. - №366. - P. 2074–2084.
142. Varagunam, M. National oesophago-gastric cancer audit 2017 [Электронный ресурс]/ M. Varagunam, C. Brand, D. Cromwell [et al.]// The Royal College of Surgeons of England. - 2017. - Режим доступа: <https://www.nogca.org.uk>
143. Walsh, T.N. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma/ T.N. Walsh, N. Noonan, D. Hollywood [et al.]//N. Engl. J. Med. - 1996. - №7. - P. 335-462.
144. Walterbos, N.R. Effectiveness of several external beam radiotherapy schedules for palliation of esophageal cancer/ N.R. Walterbos, M. Fiocco, K.J. Neelis, [et al.]//Clin. Transl. Radiat. Oncol.- 2019.- Vol. 24, №17. - P. 24-31.
145. Welsch, J. Survival and Symptom Relief after Palliative Radiotherapy for Esophageal Cancer/ J. Welsch, P. Günther, C. Nieder [et al.]// J. Cancer. - 2016. -Vol. 7, №2. - P. 125–130.
146. Werner-Wasik, M. Radiation Dose-Volume Effects in the Esophagus/ M. Werner-Wasik, E. Yorke, J. Deasy [et al.]// International journal of radiation oncology, biology, physics. - 2010. - Vol. 76, № 3. - P. 86-93.
147. Xiao, Z.F. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases/ Z.F. Xiao, Z.Y. Yang, Y.J. Miao [et al.]//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2005. - №62. - P. 82–90.

148. Yang, S. Clinical outcomes for 61 cases of hypopharyngeal cancer with synchronous esophageal cancer/ S.Yang, W. Liao, R. Huang [et al.]// J. Radiat. Res.-2019. - №1. - P. 1-8.
149. Yorozu, A. High-dose-rate brachytherapy boost following concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma/ A. Yorozu, D. Takushi, O. Yosuke [et al.]// International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 1999.- Vol. 45, №2. - P. 271–275.
150. Zhang, Y. Epidemiology of esophageal cancer / Y. Zhang // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, №34. – P. 5598-5606.
151. Zhu, H. Conventional stents versus stents loaded with 125iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial/ H. Zhu, J. Guo, A. Mao [et al.]// Lancet Oncol.- 2014. - №15. - P. 612-619.