

© CC BY Коллектив авторов, 2024
УДК 616.32-006.6-08
<https://doi.org/10.24884/0042-4625-2024-183-3-19-24>

ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

Т. Л. Шарапов^{1*}, М. В. Бурмистров^{2, 3}, Е. И. Сигал¹, М. Г. Гордиев⁴,
К. В. Холоманова⁵, В. И. Федоров¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала», г. Казань, Россия

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия

³ Институт фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Зеленодольская центральная районная больница» Министерства здравоохранения республики Татарстан, г. Зеленодольск, Россия

Поступила в редакцию 11.04.2024 г.; принята к печати 26.06.2024 г.

ВВЕДЕНИЕ. В настоящее время выбор тактики при лечении рака пищевода остается актуальной проблемой. Важными факторами являются: стадия заболевания, функциональное состояние пациента, а также морфологический тип опухоли. На сегодняшний день комплексный подход – стандарт при данной патологии. Однако после радикально проведенного лечения наблюдается значительное количество осложнений, в частности, развитие несостоятельности эзофагогастроанастомоза. По данным мировой литературы, развитие несостоятельности анастомоза связано с выявлением заболевания на поздних стадиях, последствием облучения при проведении сочетанной химиолучевой терапии, объемным хирургическим вмешательством при раке пищевода.

ЦЕЛЬ – улучшить результаты лечения пациентов со злокачественным новообразованием пищевода и пищеводно-желудочного перехода путем применения комплексного подхода.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. В период 1988–2022 гг. в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М. З. Сигала» проведено лечение 2784 пациентов с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода. В исследуемую группу вошли 1799 больных, которым применялось хирургическое лечение, сочетанная химиолучевая терапия в сочетании с хирургическим методом и дистанционная лучевая терапия совместно с хирургией.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В связи с изменениями тактики лечения пациентов с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода снизилась послеоперационная летальность после хирургических осложнений с 24,3 % до 6,2 %, несостоятельность анастомозов в послеоперационном периоде с 27,0 % до 8,1 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изменение тактики ведения пациентов с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода позволило снизить развитие послеоперационных осложнений и увеличить продолжительность жизни. Молекулярно-генетический подход позволяет провести эффективный анализ скрининга, ранней диагностики, лечения и реабилитации.

Ключевые слова: злокачественное новообразование пищевода, комплексное лечение, гены-супрессоры

Для цитирования: Шарапов Т. Л., Бурмистров М. В., Сигал Е. И., Гордиев М. Г., Холоманова К. В., Федоров В. И. Эволюция взглядов комплексного лечения рака пищевода. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2024; 183(3):19–24. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-2-19-24.

* **Автор для связи:** Том Леонидович Шарапов, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала, 420029, Россия, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29. E-mail: toman86@mail.ru.

THE EVOLUTION OF VIEWS ON THE COMPLEX TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

Tom L. Sharapov^{1*}, Mikhail V. Burmistrov^{2, 3}, Evgeny I. Sigal¹, Marat G. Gordiev⁴, Christina V. Kholomanova⁵, Vladimir I. Fedorov¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal, Kazan, Russia

² Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

³ Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Kazan (Volga Region) Federal University», Kazan, Russia

⁴ Moscow Scientific and Practical Laboratory Research Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

⁵ Zelenodolsk Central District Hospital, Zelenodolsk, Russia

Received 11.04.2024; accepted 26.06.2024

INTRODUCTION. Currently, the choice of tactics in the treatment of esophageal cancer remains an urgent problem. Important factors are: the stage of the disease, the functional state of the patient, as well as the morphological type of tumor. An integrated approach is today the standard for this pathology. However, after radical treatment, a significant number of complications are observed, in particular, the development of leakage of esophagogastric anastomosis. Today, according to world literature, it is generally accepted that the development of anastomotic leakage is associated with the detection of the disease in late stages, the consequences of radiation during combined chemoradiotherapy, and extensive surgical intervention for esophageal cancer.

The **OBJECTIVE** was to improve the results of treatment of patients with malignant neoplasms of the esophagus and esophagogastric junction, through the use of an integrated approach.

METHODS AND MATERIALS. During the period of 1988–2022, treated 2784 patients with cancer of the esophagus and esophagogastric junction were treated at the Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal. The study group included 1,799 patients who received surgical treatment, combined chemoradiotherapy in combination with surgery, and external beam radiation therapy in combination with surgery.

RESULTS. Due to changes in treatment tactics for patients with cancer of the esophagus and esophagogastric junction, postoperative mortality after surgical complications decreased from 24.3 % to 6.2 %, and anastomotic leakage in the postoperative period decreased from 27.0 % to 8.1 %.

CONCLUSION. Changes in the treatment of patients with cancer of the esophagus and esophagogastric junction made it possible to reduce the development of postoperative complications and increase life expectancy. The molecular genetic approach allows for effective analysis of screening, early diagnosis, treatment and rehabilitation.

Keywords: malignant neoplasm of the esophagus, complex treatment, suppressor genes

For citation: Sharapov T. L., Burmistrov M. V., Sigal E. I., Gordiev M. G., Kholomanova Ch. V., Fedorov V. I. The evolution of views on the complex treatment of esophageal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2024;183(3):19–24. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-3-19-24.

* **Corresponding author:** Tom L. Sharapov, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal, 29, Sibirskiy tract, Kazan, 420029, Russia. E-mail: toman86@mail.ru.

Введение. Рак пищевода является агрессивным заболеванием и занимает одну из лидирующих позиций по смертности во всем мире [1]. За последние несколько десятилетий произошли изменения в патогенетическом развитии новообразования [2]. Ухудшилась дифференцировка клеток опухоли, увеличилось количество локорегионарных лимфатических узлов.

В настоящее время считается, что злокачественное новообразование пищевода является гетерогенным генетическим заболеванием с различными молекулярно-биологическими особенностями [3, 4].

Несмотря на появление новых диагностических возможностей, приобретение медицинскими организациями высокоэффективного диагностического оборудования, доля активно выявленных пациентов остается низкой, что объясняет показатели 5-летней выживаемости [5]. Если 20 лет назад лечение больных с раком пищевода являлось чисто

хирургической проблемой (считалось, что лучевая терапия и химиотерапия в самостоятельном варианте носили паллиативный характер), то в настоящее время, согласно стандартам лечения данных больных, подход в лечении является комплексным. Это позволяет оценить лечебный патоморфоз опухоли. Лечебный патоморфоз – это терапевтически обусловленное изменение клинико-морфологических свойств опухоли после мультимодальной терапии. Главной целью лечения больных является не только излечение, но и продление их жизни с созданием комфортных условий питания путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта [6, 7]. Рак пищевода имеет высокий потенциал лимфогенного метастазирования, обусловленного особенностями венозного кровообращения и лимфообращения, что определяет плохой прогноз и развитие послеоперационных осложнений, в частности, несостоятельности эзофагогастроанастомоза [8]. Данная

Таблица 1

Характер лечения пациентов с РП и пищеводно-желудочным переходом (ПЖП)

Table 1

The nature of treatment of patients with cancer of the esophagus and esophagogastric junction

Метод лечения	Количество пациентов (N=1799)	
	абс.	%
Хирургическое лечение	288	10,3
СХЛТ + хир. лечение	543	19,5
ДЛТ + хир. лечение	968	34,8

Примечание: СХЛТ – сочетанная химиолучевая терапия.

Таблица 2

Варианты хирургического лечения при плоскоклеточном РП

Table 2

Surgical treatment options for esophageal squamous cell cancer

Вид операции	Количество пациентов (N=1380)	
	Абс.	%
Операция типа McKeown	677	49,1
Lewis	149	10,8
Трансхиатальная экстирпация пищевода	496	35,9
Эндохирургическая эзофагоэктомия	58	4,2

Таблица 3

Варианты хирургического лечения при аденокарциноме Ziwert 1

Table 3

Surgical treatment options for adenocarcinoma Ziwert 1

Вид операции	Количество пациентов (N=213)	
	Абс.	%
Операция типа McKeown	44	20,6
Lewis	74	34,8
Garlock	59	27,7
Эндохирургическая эзофагоэктомия	36	16,9

проблема приводит к длительной госпитализации, увеличению койко-дней, снижению оборот-койки, и, часто, к гибели пациента. По данным обзора литературы, несостоятельность варьируется от 3 до 25 % [9]. Консервативное лечение, состоящее из активного дренирования плеврального пространства, антибиотикотерапии, зондового и парентерального кормления, возможно для несостоятельств небольших размеров. Оперативное вмешательство при несостоятельствах пищеводных анастомозов с последующей комплексной реконструкцией показано для дефектов большого диаметра или после неудачного консервативного лечения. Хирургическое лечение в этих случаях считается «золотым стандартом». Сообщалось о хороших результатах выживаемости при ранней диагностике с последующей хирургической операцией, хотя при отсроченной постановке диагноза она связана с высокой послеоперационной летальностью (30 %) [10].

Методы и материалы. В период с 1988 по 2022 гг. на базе онкологического отделения № 2 ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ имени профессора М. З. Сигала» были пролечены 2784 пациента с раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Возраст составлял от 22 до 95 лет. Количество мужчин составило 1818 (65 %) больных, женщин – 966 (35 %).

Результаты. Проведен ретроспективный анализ комплексного лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Из 2784 симптоматическому лечению подверглись 985 (35,4 %) пациентов, из них гастростомия выполнена 270 (27,4 %) больным, а эндоскопическое стентирование пищевода – 715 (72,6 %). Радикальному лечению подверглись 1799 (64,6 %) больных. Характер лечения представлен в *табл. 1*.

Пациенты были разделены также по локализации новообразования. Шейный отдел пищевода – 56 пациентов. Из них 53 больным выполнена ларингофарингоэзофагоэктомия, а 3 – фарингоэзофагоэктомия. Грудной отдел пищевода 1645 случаев,

Таблица 4

Варианты хирургического лечения при аденокарциноме Ziwert 2

Table 4

Вид операции	Количество пациентов (N=206)	
	Абс.	%
Lewis	73	24,2
Garlock	133	75,8

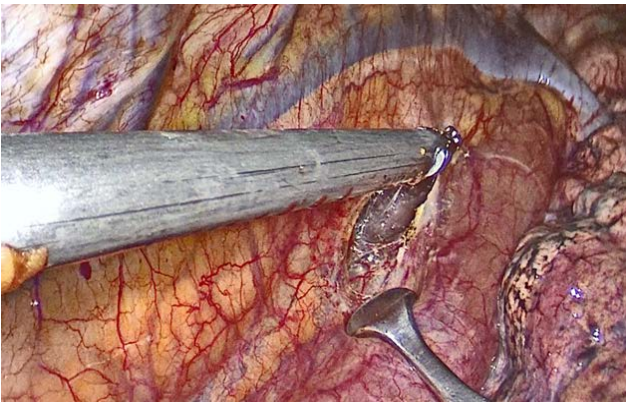


Рис. 1. Мобилизация грудного отдела пищевода от пищеводного отверстия диафрагмы вместе с параэзофагеальной клетчаткой до верхней грудной апертуры
Fig. 1. Mobilization of the thoracic esophagus from the esophageal orifice of the diaphragm together with paraesophageal tissue to the upper thoracic aperture

верхнегрудной – 98 (5,5 %), среднегрудной – 910 (51,7 %), нижнегрудной – 735 (39,8 %). По морфологической классификации плоскоклеточный рак выявлен у 1380 (59 %) пациентов, аденокарцинома у 419 (41 %).

На сегодняшний день основными видами оперативного лечения рака пищевода являются: операция типа McKeown, Lewis, Garlock транسخиатальная экстирпация, эндохирургическая эзофагоэктомия. Оперативные методы нашего исследования представлены в табл. 2–4.

До 1988 г. в нашей клинике основным видом лечения рака пищевода являлся хирургический метод. С 1988 г. впервые в России мы дополнили лечение дистанционной лучевой терапией. С 2013 г. и по сегодняшний день используем мультимодальную терапию, включающую в себя сочетанную химиолучевую терапию (СХЛТ) с последующим хирургическим лечением. С 2018 г. внедрена ПЭТ-fusion навигация перед проведением СХЛТ.

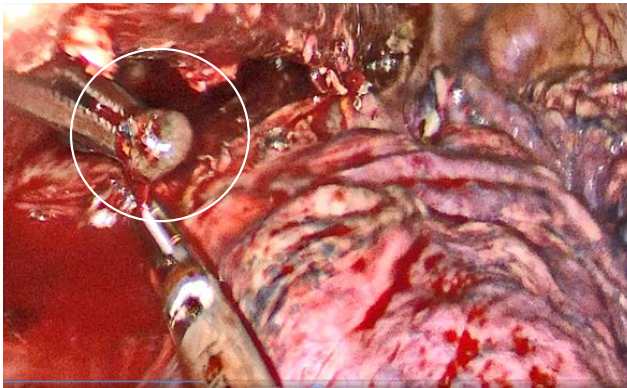
С 2018 г. – внедрение ПЭТ-fusion перед проведением СХЛТ.

Хирургический подход также претерпел изменения: при ранних формах рака пищевода начали использовать внутрипросветные эндоскопические вмешательства. Стандартные открытые операции сменились малоинвазивным лапароскопическим (рис. 1) и торакоскопическим (рис. 2) методиками.

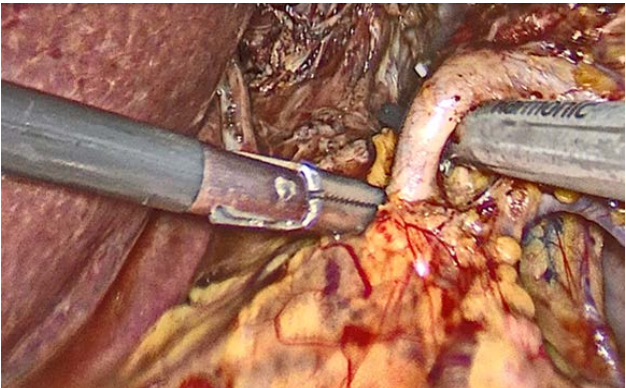
Послеоперационное ведение пациентов также изменилось: применяется тактика FAST TRACK (ранняя активация, раннее питание, сокращения сроков нахождения в условиях стационара).

Для профилактики несостоятельности эзофагогастроанастомоза (ЭГА) мы разработали комплекс мер, включающий в себя формирование эзофагогастроанастомоза с применением атравматического шовного материала, полноценную мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру.

Внедрили методику «Флуоресцентной ангиографии» с применением препарата «Индоцианин



а



б

Рис. 2. Видеоторакоскопический этап при экстирпации пищевода (операция McKeown). Лимфаденэктомия (а); видеоторакоскопия. Мобилизация v.azygos (б)
Fig. 2. Videothoracoscopic stage during esophageal extirpation (McKeown operation). Lymphadenectomy (a); videothoracoscopy. Mobilization of v.azygos (б)

зеленый» для диагностики нарушения микроциркуляции (рис. 3).

В результате вышеупомянутых мероприятий удалось снизить послеоперационную летальность от осложнений с 24,3 до 6,2 %, а несостоятельность ЭГА в послеоперационном периоде с 27 до 8,1 %.

Выводы. 1. Наиболее эффективный метод лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода – комплексный, включающий в себя сочетание неоадьювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) с хирургическим этапом.

2. Применение соответствующих мер профилактики несостоятельности ЭГА позволяет значительно сократить послеоперационную летальность.

3. Выполнение радикального хирургического лечения у пациентов с раком пищевода и ПЖП целесообразно и возможно осуществить эндовидеохирургическим доступом.

4. Дальнейшее совершенствование лечения должно быть связано с включением в схемы СХЛТ таргетных препаратов, а также применение иммунотерапии после всех этапов лечения рака пищевода и ПЖП.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Аллахвердиев А. К., Давыдов М. И., Давыдов М. М. и др. Клинические рекомендации. Рак пищевода и кардии, 2021.
- Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015. Vol. 65, № 2. P. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64(3):381–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124.
- Деньгина Н. В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода. Практическая онкология. 2012. Т. 13, № 4. С. 276–288.
- Стилиди И. С. Рак пищевода. Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М. И. Давыдова. М., 2004. С. 26.

Информация об авторах

Шарапов Том Леонидович, кандидат медицинских наук, зав. 2 торакальным отделением (онкологическое отделение № 2), Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М. З. Сигал (г. Казань, Россия); **Бурмистров Михаил Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань, Россия), зам. главного врача по медицинской части, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань, Россия);



Рис. 3. Оценка демаркационной линии после внутривенного введения лекарственного препарата «Индоцианин зеленый»

Fig. 3. Assessment of the demarcation line after intravenous administration of the drug «Indocyanine green»

- Лазарев А. Ф., Фокеев С. Д. Сравнительный анализ радикального лечения рака пищевода. Российский онкологический журнал. 2006. № 2. С. 35–37.
- Скворцов М. Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. Сибирский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 24.
- Klebebro F., Lindblad M., Johansson J. et al. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastrooesophageal junction based on a national data registry. Br J Surg. 2016. Vol. 103, № 13. P. 1864–1873. DOI: 10.1002/bjs.10304.
- Buckstein M., Liu J. Cervical esophageal cancers: challenges and opportunities. Curr Oncol Rep. 2019. Vol. 21, № 5. P. 46.
- Муравьев В. Ю., Иванов А. И., Сигал Е. И. и др. Опыт лечения несостоятельности пищеводных анастомозов и послеоперационной перфорации пищевода с использованием эндоскопических технологий. Поволжский онкологический вестник. 2017. № 5. С. 6–14.

REFERENCES

- Allakhverdiev A. K., Davydov M. I., Davydov M. M. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Rak pishchevoda i kardii, 2021. (In Russ.).
- Torre L. A., Bray F., Siegel R. L. et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- Arnold M., Soerjomataram I., Ferlay J., Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. Gut. 2015;64(3):381–7. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308124.
- Dengina N. V. Modern therapeutic opportunities for cancer of the esophagus. Practical oncology. 2012;13(4):276–288. (In Russ.).
- Stilidi I. C. Esophageal cancer. Encyclopedia of clinical oncology / eds by M. I. Davydov. Moscow, 2004:26. (In Russ.).
- Lazarev A. F., Fokeev S. D. Comparative analysis of radical treatment of esophageal cancer. Russian Journal of Oncology. 2006;(2):35–37. (In Russ.).
- Skvortsov M. B. Esophageal cancer: surgical treatment. Siberian Medical Journal. 2011;(4):24. (In Russ.).
- Klebebro F., Lindblad M., Johansson J. et al. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastrooesophageal junction based on a national data registry. Br J Surg. 2016;103(13):1864–1873. DOI: 10.1002/bjs.10304.
- Buckstein M., Liu J. Cervical esophageal cancers: challenges and opportunities. Curr Oncol Rep. 2019;21(5):46.
- Muravyev V. Yu., Ivanov A. I., Sigal E. I. et al. Experience in the treatment of esophageal anastomosis leak and postoperative perforation of the esophagus using endoscopic technologies. Oncology Bulletin of the Volga Region. 2017;(5):6–14. (In Russ.).

Сигал Евгений Иосифович, доктор медицинских наук, директор хирургических клиник, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала (г. Казань, Россия); **Гордиев Марат Гордеевич**, кандидат медицинских наук, руководитель онкологического направления Геномного центра ДЦЛИ ДЗМ, член правления Российского общества онкопатологов, руководитель направления по генетике НООП, Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия); **Холоманова Кристина Валерьевна**, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии, Зеленодольская центральная районная больница (г. Зеленодольск, Россия); **Федоров Владимир Игоревич**, врач-онколог онкологического отделения №14, Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала (г. Казань, Россия), преподаватель кафедры хирургии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань, Россия).

Information about authors:

Sharapov Tom L., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Thoracic Department 2 (Oncological Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal (Kazan, Russia); **Burmistrov Mikhail V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University (Kazan, Russia), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia); **Sigal Evgeny I.**, Dr. of Sci. (Med.), Director of Surgical Clinics, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal (Kazan, Russia); **Gordiev Marat G.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of the Genome Center of the Diagnostic Laboratory Research Center of the Department of Health of the City of Moscow, Member of the Board of the Russian Society of Oncopathologists, Head of the Genetics Department of the National Society of Onco-Pulmonologists, Moscow Scientific and Practical Laboratory Research Center of the Department of Health of the City of Moscow (Moscow, Russia); **Kholomanova Christina V.**, Oncologist of the Abdominal Oncology Department, Zelenodolsk Central District Hospital (Zelenodolsk, Russia); **Fedorov Vladimir I.**, Oncologist of the Oncological Department № 14, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M. Z. Sigal (Moscow Kazan, Russia), Lecturer at the Department of Surgery, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University (Kazan, Russia).