РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ СТЕНТУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ

На момент встановлення діагнозу хворі на рак стравоходу найчастіше є неоперабельними в зв'язку у наслідок занедбаності. Тривалість життя в інкурабельних пацієнтів з вираженою дисфагією становить в середньому 90 днів [257]. Радикальне лікування може бути виконано лише у 20–30 % хворих з 5-річною виживаністю 10,3–35,0 % [327, 408]. Таким хворим при резектабельній первинній пухлини досить часто виконують паліативні резекції та екстирпації стравоходу, які забезпечують тимчасове усунення симптомів. Але при виникненні рецидиву пухлини в зоні анастомозу або вдавлення метастатичним процесом зовні, з'являються ті самі проблеми. При нерезектабельності пухлини класично накладається нутритивна гастростома для харчування, яка не забезпечує пацієнтові можливості природного ковтання їжі, та є важким психологічним фактором для хворого. Шунтуючі операції, безумовно, надають можливість вживати їжу перорально, але вони високотравматичні, як і інші втручання на стравоході, а ризик післяопераційних ускладнень досить високий. Незадовільну ефективність мають і численні методики симптоматичного усунення дисфагії, особливо при раку стравоходу: бужування, балонна ділатація, електро- та лазерна коагуляція, встановлення жорстких внутрішньостравохідних протезів. Крім цього, беручи до уваги несприятливий прогноз захворювання, коротку тривалість життя, є сенс застосовувати менш інвазійні операційні технології, зокрема стентування саморозширюваними ендопротезами. Це дозволяє вирішити основні завдання – усунути дисфагію, підвищити якість і тривалість життя пацієнтів, провести паліативне лікування.

Окрім проблеми дисфагії та, як наслідок, кахексії, дуже часто у хворих на рак стравоходу розвивається грізне ускладнення раку стравоходу – стравохідні нориці, які є високопотенційним летальним ускладненням.

Вони найчастіше виникають при розпаді місцево-поширених злоякісних пухлин стравоходу, трахеї, бронхів, легень, первинних або метастатичних пухлин середостіння; рідше – при: туберкульозі, стресовій виразці стравоходу тощо. Причинами ятрогенних нориць можуть бути інструментальні пошкодження органа (езофагоскопом, шлунковим зондом, ендотрахеальною наркозною трубкою, бужом, кардиоділататором), травми стравоходу під час хірургічних операцій на суміжних органах, тривала інтубація трахеї (пролежні). До ятрогенних можна також віднести нориці, що розвиваються при неспроможності стравохідних анастомозів, а також післяпроменеві.

Виходячи з наведеного, стентування має суттєві переваги, а саме: можливість встановлення навіть при дуже виражених звуженнях, постійне розширення звуженої ділянки стравоходу, низька можливість їх закупорки їжею та здатність герметизувати просвіт стравоходу за рахунок покриття стента біологічно інертною плівкою. Всі ці якості роблять саморозширювані стенти незамінними як для усунення дисфагії, так і для лікування стравохідних нориць. До недоліків стентів відносять можливість їх зміщення в момент установки, обтурація пухлинними розростаннями по краях, здатність ковзання в дистальному напрямку за обростання колагеном, складність видалення або передислокації, а також висока вартість.

У світовій літературі описано кілька можливих способів встановлення стентів з допомогою ендоскопічної техніки: під рентгенологічним контролем, який вважають за кращий переважна більшість дослідників [197, 401, 450], під візуальним контролем [160, 344, 374], під подвійним – ендоскопічним і рентгенологічним – контролем [6]. Деякі автори встановлюють стенти при ураженнях даних локалізацій без використання ендоскопів, а тільки під рентгенологічним контролем, орієнтуючись лише на відстань від різців до верхнього краю пухлини, певне при ендоскопічному дослідженні [64]. Спосіб введення стента залежить від уподобань і досвіду дослідника, а також від традицій і можливостей клініки. Однак ці переваги повинні ґрунтуватись на об'єктивних критеріях.

6.1. Методика встановлення саморозширюваних внутрішньостравохідних стентів

Незважаючи на те, що деякі автори використовують ендоскопічний метод установки стравохідних стентів, вже в ході перших спроб стентування ми переконалися в низькій ефективності такого підходу. Тому, в більшості пацієнтів стентування ми проводили під прямим рентгеноскопічним контролем. Установка стентів під рентгенологічним контролем була двох видів: основний спосіб – введення стента одночасно з доставковим пристроєм; допоміжний спосіб – введення доставкового пристрою, що містить не стент, а буж, з подальшим його вилученням і введенням стента в доставковий пристрій через ротовий кінець останнього. Перший спосіб застосовували при достатньо широкому і прямому просвіті звуженої ділянки, другий – при більш вузьких (діаметром менше 3–4 мм) і звивистих каналах. Ефективність стентування була істотно підвищена завдяки удосконаленню нами доставкового пристрою (пат. України № а200706025), що дозволило проводити доставковий пристрій, використовуючи ангіографічний провідник-струну. Перед процедурою стентування хворим проводили премедикацію, яка полягала в підшкірному введенні розчинів омнопону та атропіну. Для визначення рівнів початку і закінчення звуження стравоходу або для візуалізації нориці пацієнти приймали рідку рентгеноконтрастну суспензію. Ці ключові орієнтири відмічали на шкірі передньої грудної стінки рентгеноконтрастними мітками. Потім через рот у стравохід вводили ангіографічний катетер з провідником-струною типу "J" і під рентгенологічним контролем проводили його через звужену ділянку стравоходу в шлунок, після чого катетер витягували, залишаючи в стравоході струну. При вузьких і звивистих звуженнях проведення провідника вимагало певних маневрів і, відповідно, часу. При першому способі по провіднику в стравохід вводили доставковий пристрій (пластикова трубка із зовнішнім діаметром 5–7 мм), у якому в стислому стані перебував стент, і під рентгеноскопічним контролем пристрій просували до необхідного рівня. Після цього доставковий пристрій витягували, а стент залишався в просвіті органа

(завдяки використанню нерухомого штовхача, що знаходився всередині пристрою) і розправлявся. При другому способі по провіднику в стравохід вводили доставковий пристрій, у якому замість стента знаходився поліуретановий стравохідний буж – загостреним кінцем вперед. Такий підхід дозволяв безпечно, без загрози перфорації стінки стравоходу (завдяки направляючій провідника) розбужувати стриктуру, подолати її вигини і провести крізь неї доставковий пристрій, надітий на буж. Після цього буж витягували, а замість нього в ротовий кінець доставкового пристрою вводили стент у стислому стані. Використовуючи штовхач, стент проводили через весь доставковий пристрій до потрібного рівня, після чого доставковий пристрій витягували (як при першому способі). Після завершення процедури стентування хворі зазвичай знов приймали рентгеноконтрастну суспензію, що дозволяло контролювати якість процедури – розширення звуженої ділянки стравоходу, відсутність попадання суспензії у норицю при її наявності та задовільний пасаж рентгеноконтрастної речовини по стравоходу у шлунок.

Субопераційну установку стентів використовували в ході оперативних втручань, при яких констатували неможливість видалення пухлини. Стенти також встановлювали через рот, використовуючи струну-провідник і доставковий пристрій. Положення стента в момент його розправлення контролювали мануально, обмацуючи стравохід вище і нижче пухлини.

6.2. Загальна характеристика хворих

В основну групу увійшло 49 хворих на РВВС, яким були встановлені внутрішньостравохідні стенти.

Чоловіків було 45 (91,84 %), жінок 4 (8,16 %). Вік хворих коливався в межах від 40 до 78 років, середній вік складав 59,9 років.

Плоскоклітинний рак стравоходу був підтверджений у 47 (95,92 %) хворих, у 2 (4,08 %) хворих був діагностований недиференційований рак. Важливим є вивчення структури показів до проведення стентування у таких хворих.

15 первинним хворим стенти було встановлено до проведення спеціального лікування, причому у 10 хворих показами до стентування була дисфагія 3–4 ступеня, кахексія, загальний стан хворого. 5 хворим стентування було виконане з приводу стравохідних нориць. 28 хворим стентування було виконане після проведення спеціальної терапії на тлі посилення синдрому дисфагії. З них 5 хворих були стентовані після ПТ, 7 після ПХТ (селективна ПХТ проводилася у 5 випадках, системна ПХТ – у 2), 16 – після РХТ (селективна ПХТ проводилася у 14 випадках, системна ПХТ – у 2). 6 хворим стентування було виконане з приводу стравохідних нориць, що розвинулися під час лікування, – у 4 випадках після РХТ (в усіх випадках була застосована селективна ПХТ) та у 2 – після ПХТ (1 – системної та 1 – селективної).

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

39 хворим стент встановлений відразу після обстеження та госпіталізації у відділення, у зв’язку з дисфагією високого ступеня (24 хворих) та наявністю стравохідних нориць (15 хворих). 28 хворим було виконане стентування після проведення спеціальної терапії у зв’язку з стійкою дисфагією, що розвинулася на тлі лікування. З них, після ПТ стент встановлено 16 хворим, після ПХТ – 4 хворим (системна ПХТ була проведена 1, а селективна – 3 пацієнтам), після РХТ – 8 хворим (системна ПХТ була застосована у 5, а селективна ПХТ – у 3 пацієнтів). 6 хворим після проведення лікування стентування було виконане у зв’язку з виникненням стравохідної нориці на тлі лікування (4 – після ПТ, 2 – після РХТ із застосуванням селективної ПХТ).

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

6.3. Безпосередні результати лікування

У групі хворих на РВВС, стентованих після встановлення діагнозу та дообстеження (10 хворих), 6 хворим було виконане тільки стентування, 4 хворим після стентування вдалося провести паліативне лікування:

– 2 – проведений курс ПТ;

– 1 – курс системної ПХТ та ще 1 – курс РХТ із застосуванням селективної ПХТ.

З 5 хворих на РВВС, у яких після встановлення діагнозу та дообстеження було діагностовано стравохідні нориці, 2 виконане тільки стентування, а 3 після стентування надалі проведена паліативна терапія: в 1 випадку курс ПТ, у 2 – РХТ (у одному випадку системна, в іншому – селективна).

З 5 хворих на РВВС, які були стентовані після курсу ПТ, подальше спеціальне лікування не було проведене у жодному випадку. Також подальше лікування не було проведене в обох випадках стентування хворих після РХТ із застосуванням системної ПХТ.

Серед хворих, які були стентовані після РХТ із застосуванням селективної ПХТ, подальше лікування вдалося продовжити 4 хворим:

– 2 проведено додатковий курс паліативної ПТ;

– 1 – РХТ із застосуванням системної ПХТ;

– 1 – паліативну системну ПХТ.

З 2 хворих, стентованих після селективної ПХТ, у 1 випадку додатково проведений курс ПТ, а в іншому – РХТ із застосуванням системної ПХТ.

З-поміж хворих на РВВС, у яких виникли стравохідні нориці на тлі лікування, 2 хворим вдалося продовжити паліативну терапію після стентування. В одному випадку після селективної ПХТ та подальшого стентування була проведена системна ПХТ, у другому – після РХТ із застосуванням селективної ПХТ також була проведена системна ПХТ, причому стент у цього хворого в подальшому був видалений.

Треба зазначити, що у 1 хворого після РХТ із застосуванням селективної ПХТ стентування з приводу нориці було проведене тричі, а в іншого хворого, якому була проведена системна ПХТ та встановлений стент з приводу нориці, що виникла на тлі лікування, був проведений ще один курс системної ПХТ, але це спричинило виникнення ще однієї нориці, тому відповідно був встановлений ще один стент.

У 14 з 24 хворих на РСЧВВС, після встановлення діагнозу та до обстеження, було виконане лише стентування, подальша терапія не проводилася у зв'язку з конкуруючою супутньою патологією, станом хворих або занедбаністю основного процесу. Іншим 10 хворим після стентування була проведена спеціальна терапія, а саме: 5 – курс паліативної ПТ, 2 – курс системної ПХТ та 3 хворим – курс РХТ (у 2 випадках із застосуванням системної ПХТ, у 1 – селективної).

У 12 з 15 хворих на РСЧВВС, які були стентовані з приводу нориць без попередньої терапії, було виконане лише стентування.

У 3 хворих була проведена подальша паліативна терапія: у одному випадку – курс ПТ, в іншому – системна ПХТ, а в третьому випадку – РХТ із застосуванням системної ПХТ.

У 16 хворих на РСЧВВС стентування було виконане після проведення ПТ, з яких 4 хворим надалі було проведено ще один курс ПТ, а ще 4 хворим – ПХТ (3 – селективна ПХТ, 1 – системна).

1 хворий був стентований після проведення системної ПХТ, причому стентування було виконане двічі. З 3 хворих, стентованих після селективної ПХТ, в 1 хворого проведений курс ПТ, а ще в 1 – селективна ПХТ.

У 6 хворих на РСЧВВС стентування було виконане після РХТ (у 3 – після системної, у 3 – після селективної ПХТ). Ще у 2 хворих після РХТ із застосуванням системної ПХТ проведено подальше лікування після стентування: у одного хворого – селективна ПХТ, у іншого – РХТ із застосуванням селективної ПХТ.

6 хворих на РСЧВВС були стентовані з приводу нориць, що виникли на тлі лікування: 4 – після ПТ, 2 – після РХТ із застосуванням селективної ПХТ. Подальша паліативна терапія не проводилась у жодному з випадків.

У групі хворих, яким було виконано накладення стоми, 8 хворим подальша терапія не проводилася. ПТ була проведена 12 пацієнтам, ПХТ – 4 та РХТ – 29.

З наведених даних випливає, що стентування хворих як на РВВС, так і на РСЧВВС у деяких випадках дає змогу проводити паліативну терапію після відновлення задовільного нутритивного статусу пацієнтів. Разом з тим, така сама можливість подальшої паліативної терапії з'являється у деяких хворих після стентування з приводу стравохідних нориць.

Треба зазначити, що подібна можливість подальшої терапії з'являється і в багатьох хворих на РС після накладення стоми, але, як було зазначено, стома не накладається при наявності стравохідної нориці.

Важливим є те, що стентування під час та після проведеного лікування у деяких випадках дозволяє продовжити подальшу паліативну терапію після відновлення задовільного нутритивного статусу пацієнтів.

Стентування дозволяє також усунути ускладнення, пов'язані з виникненням стравохідних нориць на тлі лікування. Але привертає увагу той факт, що продовжити лікування після стентування з приводу нориць, що розвинулися на тлі лікування, вдалося у 2 із 6 хворих на РВВС, а жодному з 6 хворих на РСЧВВС продовжити лікування не вдалося.

6.4. Результати стентуваня хворих на рак стравоходу

У таблиці 6.1 та схематично на рисунку 6.1 наведено показники виживаності хворих після стентування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини.

Таблиця 6.1

Виживаність хворих після стентування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини, %

Тривалість спостереження, міс.	Група хворих	
	основна	порівняльна
3	83,33 ± 5,38	76,81 ± 5,08
6	60,13 ± 7,10	44,62 ± 6,01
9	40,45 ± 7,19	31,24 ± 5,62
12	26,97 ± 6,57	22,31 ± 5,06
15	15,73 ± 5,42	14,87 ± 4,33
18	13,48 ± 5,09	8,92 ± 3,47
21	6,74 ± 3,75	4,06 ± 2,47
24	5,62 ± 3,45	3,04 ± 2,23
27	3,75 ± 2,76	2,28 ± 1,91
30	1,87 ± 1,91	1,14 ± 1,25
33	0,94 ± 1,34	0,57 ± 0,85

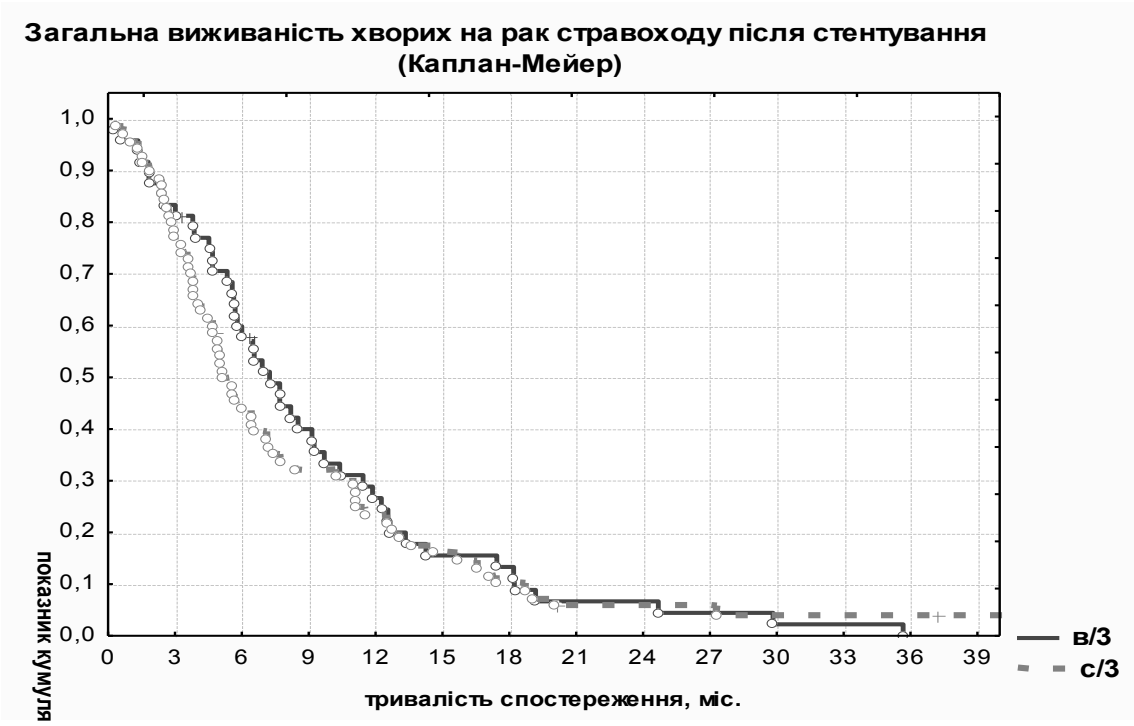


Рис. 6.1. Виживаність хворих після стентування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Як узагальнено в таблиці 6.1. та рисунку 6.1, є тенденція до кращої виживаності після стентування у хворих на РВВС, ніж у хворих на РСЧВВС упродовж усіх місяців спостереження, але при вивченні лонг-рангових критеріїв (p = 0,59023; p>0,05) статистичні розбіжності недостовірні.

На рисунку 6.2 наведено оцінки ризику миттєвої смерті у хворих на РВВС за методом найменших квадратів.

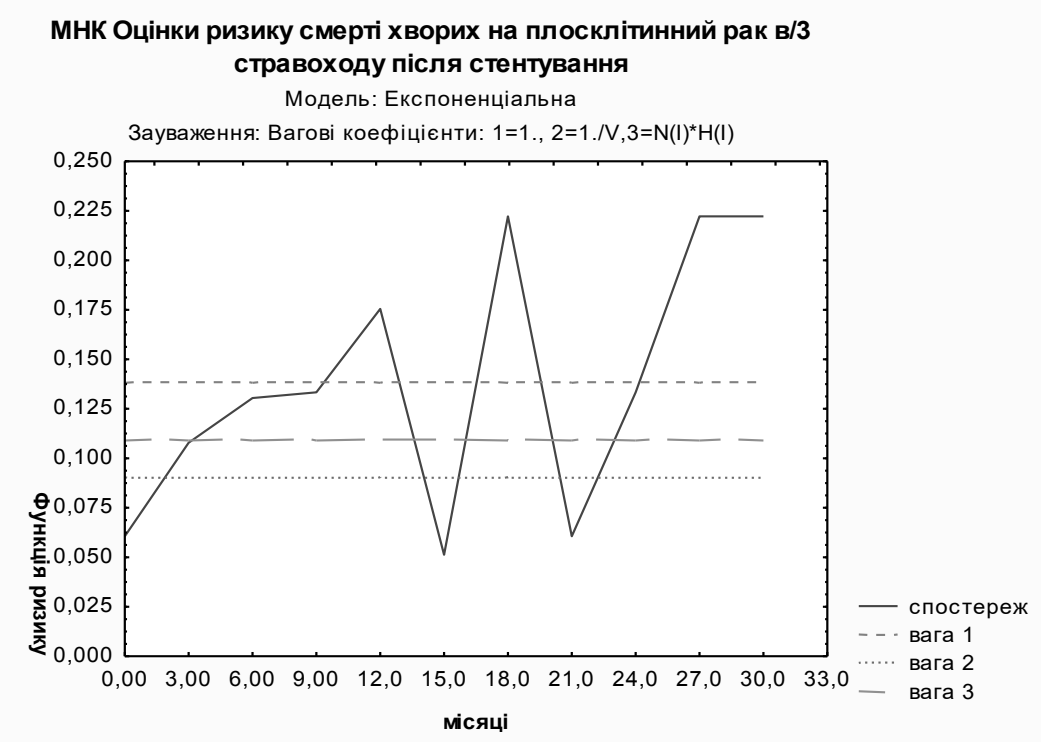


Рис. 6.2. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після стентування: МНК – метод найменших квадратів

З рисунка 6.2. видно, що у хворих на РВВС ризик смерті є високим, він підвищується протягом 1 року спостереження, на 15 міс. спостерігається короткочасне зниження, але він зростає до ще вищих значень на 18 міс., знижуючись знов на 21 міс., після чого ризик смерті зростає до максимальних значень. Такі розбіжності упродовж спостереження ми пояснюємо різнорідним складом груп дослідження: за поширеністю процесу; за характером та частотою ускладнень (наявність нориць), за конкуруючою супутньою патологією, за загальним станом хворих.

На рисунку 6.3 наведено оцінки ризику миттєвої смерті у хворих на РСЧВВС за методом найменших квадратів.

Рис. 6.3. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після стентування: МНК – метод найменших квадратів

З рисунка 6.3 можна бачити, що у хворих на РСЧВВС після стентування ризик смерті також є достатньо високим, причому вагові прямі є вищими для цих хворих. Однак, з 3 міс. спостереження ризик знижується, істотно підвищується до 18 міс., але знижується наприкінці 2 року спостереження. Починаючи з 3 року, як і в основній групі, також починається логічне підвищення ризику смерті.

Медіана та середня тривалість життя у хворих після стентування в основній та порівняльній групах з урахуванням локалізації первинної пухлини, наведені в таблиці 6.2, та засвідчують, що розбіжності не достовірні.

Таблиця 6.2

Медіана та середня тривалість життя після стентування у хворих основної та порівняльної груп залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	6,74	8,96 ± 0,30
РСЧВВВС	5,13	9,16 ± 0,36
Разом	5,90	9,08 ± 0,20

Отже, з вищенаведеного, виживаність хворих після стентування, з урахуванням локалізації пухлини у стравоході, достовірно не відрізняється, але простежується тенденція до кращих віддалених результатів у хворих на РВВС, що підтверджують показники медіани та середньої тривалості життя.

Надалі, логічним нам здалося проведення порівняння виживаності хворих, які були стентовані з приводу стравохідної нориці та з приводу дисфагії без наявності нориці (табл. 6.3 та рис. 6.4).

Таблиця 6.3

Виживаність хворих після стентування у групах залежно від наявності езофагеальної нориці, %

Тривалість спостереження, міс.	Наявність нориці	
	без нориці	з норицею
6	59,04 ± 5,40	43,33 ± 9,05
12	34,18 ± 5,67	26,83 ± 8,56
18	19,23 ± 5,30	12,19 ± 6,90
24	12,82 ± 5.12	6,09 ± 5,52

Рис. 6.4. Виживаність хворих після стентування у групах залежно від наявності нориці за Каплан–Мейером: з норицею – хворі на РС, які мали стравохідну норицю, без нориці – хворі на РС, які не мали стравохідної нориці

З наведених даних, є очевидною більш краща виживаність хворих, які не мали стравохідної нориці, що підтверджують значення медіани та середньої тривалості життя (табл. 6.4). Але треба зазначити, що при порівнянні лонг-рангових критеріїв розбіжності недостовірні ($p = 0,16888$; $p>0,05$).

Таблиця 6.4

Медіана та середня тривалість життя у хворих після стентування залежно від наявності езофагеальної нориці

Наявність нориці	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Без нориці	5,67	9,51 ± 1,68
З норицею	4,79	4,79 ± 1,29

Після доведення кращих результатів виживаності у хворих, яким було проведене стентування не з приводу нориці, ми вивчили окремо виживаність у кожній з груп залежно від наявності нориці (табл. 6.5, рис. 6.5, табл. 6.6, рис. 6.6).

Таблиця 6.5

Виживаність хворих на РВВС після стентування залежно від наявності нориці, %

Тривалість спостереження, міс.	Наявність нориці	
	без нориці	з норицею
3	91,43 ± ,473	89,47 ± 9,96
6	69,92 ± 8,49	61,94 ± 17,60
9	59,93 ± 9,78	30,97 ± 17,81
12	56,18 ± 10,51	15,49 ± 14,11
15	43,70 ± 13,71	
18	29,13 ± 19,14	
21	14,57 ± 17,43	

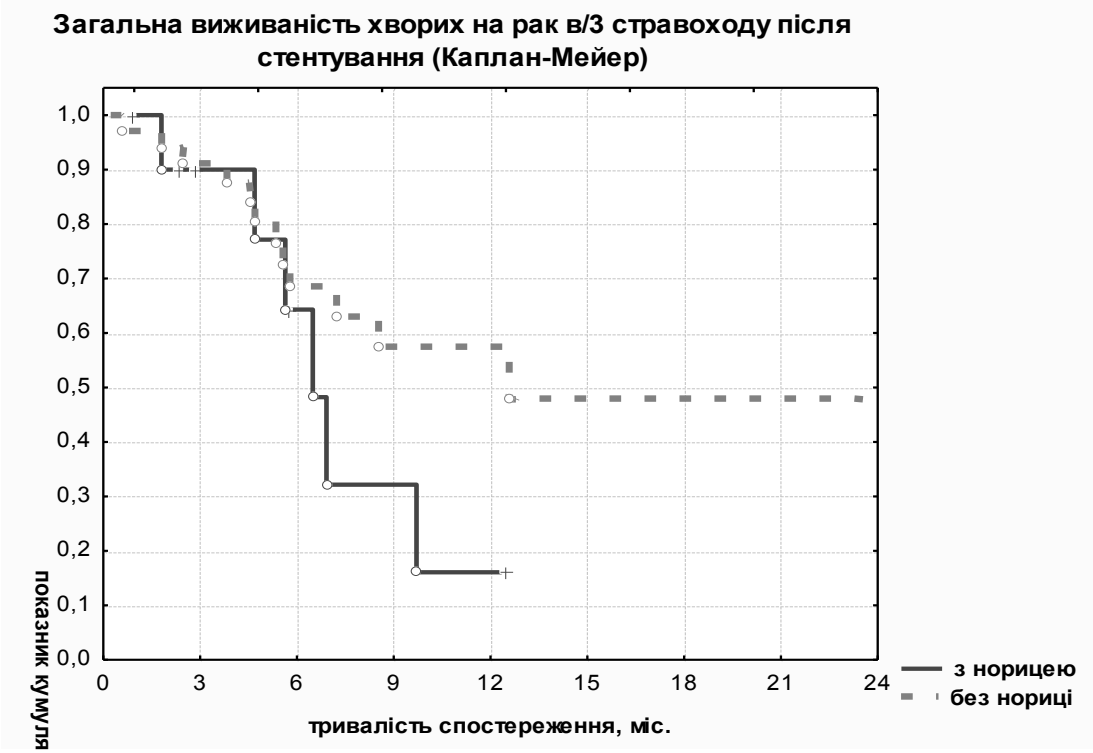


Рис. 6.5. Виживаність хворих на РВВС після стентування залежно від наявності нориці за Каплан–Мейером: з норицею – хворі на РВВС із стравохідною норицею, без нориці – хворі на РВВС без стравохідної нориці

Таблиця 6.6

Виживаність хворих на РСЧВВС після стентування залежно від наявності нориці, %

Тривалість спостереження, міс.	Наявність нориці	
	без нориці	з норицею
3	82,00 ± 5,43	66,67 ± 10,28
6	49,60 ± 7,10	33,33 ± 10,28
9	33,07 ± 6,72	28,21 ± 9,90
12	20,67 ± 5,80	25,38 ± 9,68
15	12,40 ± 4,73	20,31 ± 8,98
18	8,27 ± 3,96	10,15 ± 6.78
21	3,54 ± 2,77	5,08 ± 4,94

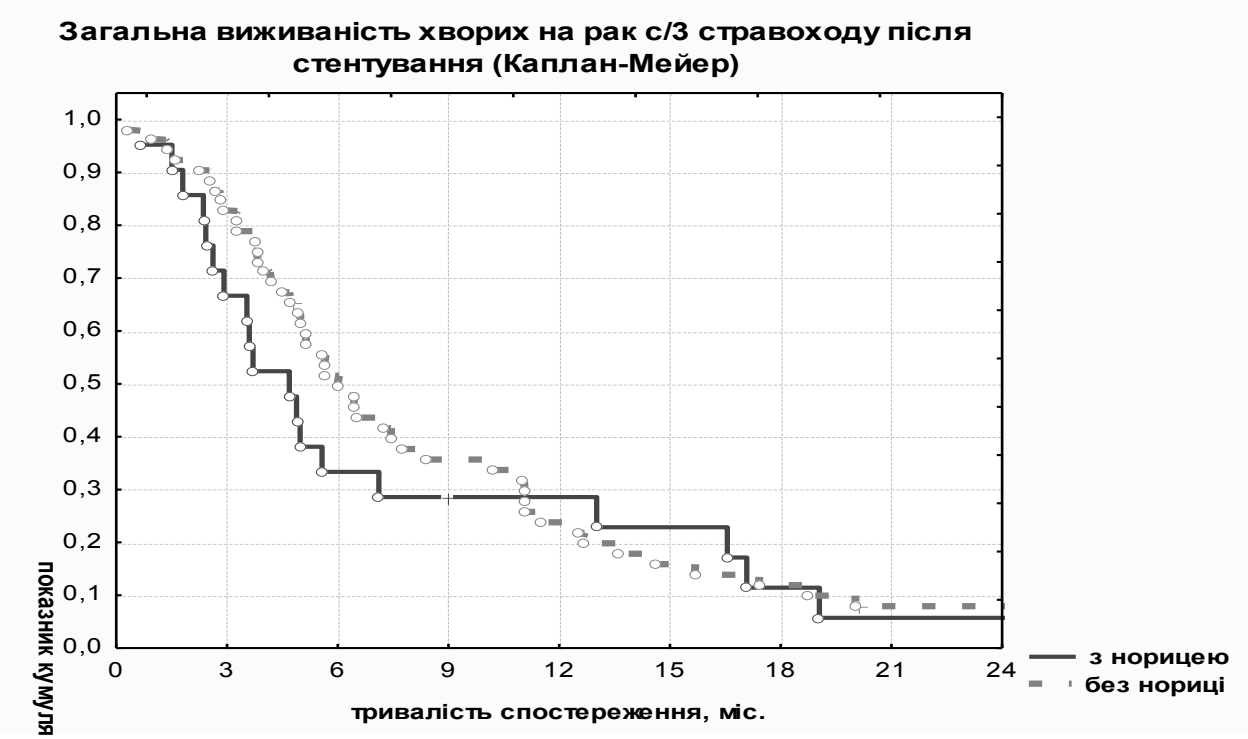


Рис. 6.6. Виживаність хворих на РСЧВВС після стентування залежно від наявності нориці за Каплан–Мейером: з норицею – хворі на РСЧВВС із стравохідною норицею, без нориці – хворі на РСЧВВС без стравохідної нориці

Привертає увагу, що в групі стентованих хворих на РВВС значно кращою виявилася виживаність хворих без стравохідної нориці, починаючи з 6 міс. спостереження, хоча й розбіжність показників лонг-рангових критеріїв не є достовірною (p = 0,16413; p>0,05), а у групі стентованих хворих на РСЧВВС залежно від наявності нориці показники виживаності суттєво не відрізнялися (p = 0,53077; p>0,05).

Відповідно, були порівняні показники виживаності залежно від наявності/відсутності стравохідної нориці у групах і вони виявилися достатньо інформативні (рис. 6.7–6.8).

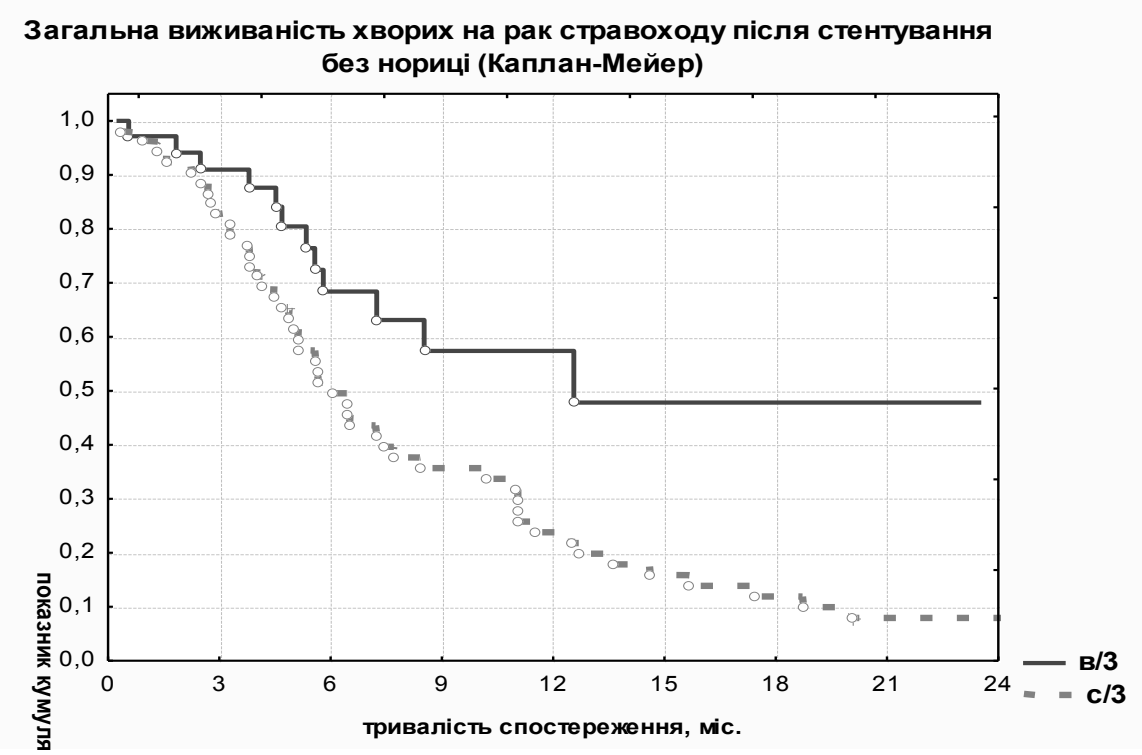


Рис. 6.7. Виживаність хворих у групах після стентування, які не мали стравохідної нориці за Каплан–Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

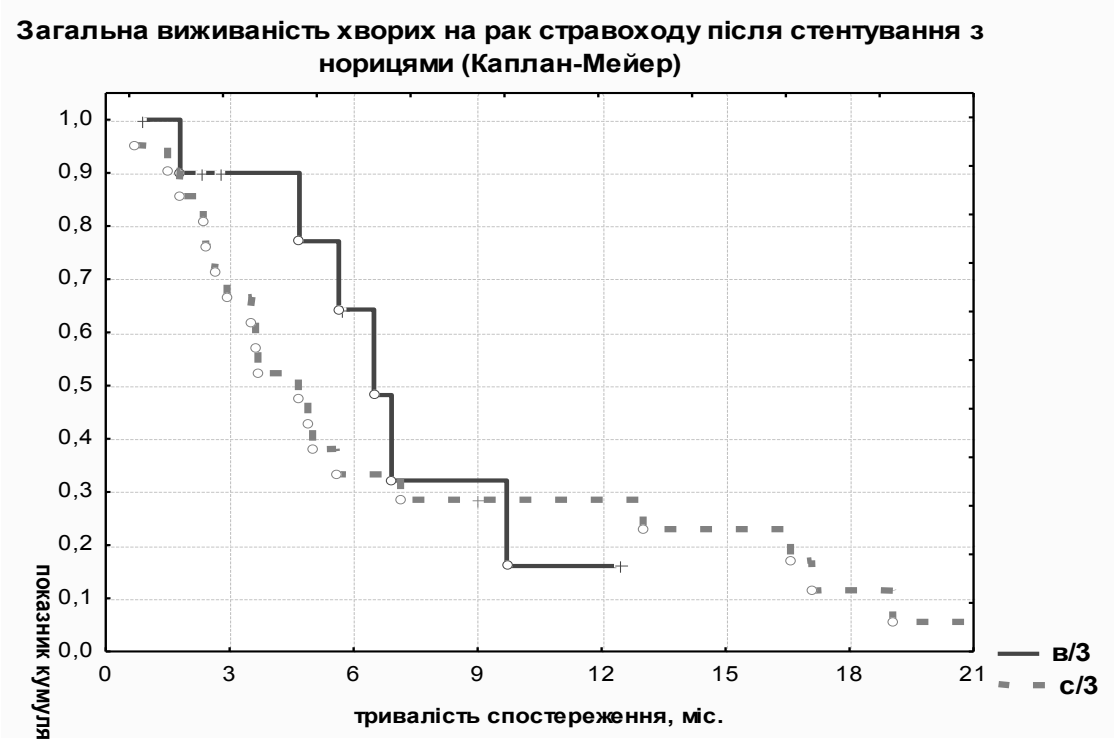


Рис. 6.8. Виживаність хворих у групах після стентування, які мали стравохідні нориці за Каплан-Мейером: в/з – хворі на РВВС, с/з – хворі на РСЧВВС

З наведених даних випливає, що при відсутності стравохідної нориці виживаність стентованих хворих на РВВС була достовірно кращою, ніж хворих на РСЧВВС (при вивченні лонг-рангових критеріїв $p = 0{,}01351$; $p<0{,}05$), а при наявності нориці виживаність між групами достовірно не відрізнялася ($p = 0{,}56433$; $p>0{,}05$). Отже, найкращі віддалені результати лікування після стентування виявилися у хворих на РВВС, які не мали стравохідної нориці.

Були оцінені ризики миттєвої смерті за методом найменших квадратів окремо у хворих на РВВС та РСЧВВС, стентованих не з приводу нориць, та у хворих в обох групах, які були стентовані з приводу нориць (рис. 6.9–6.11).

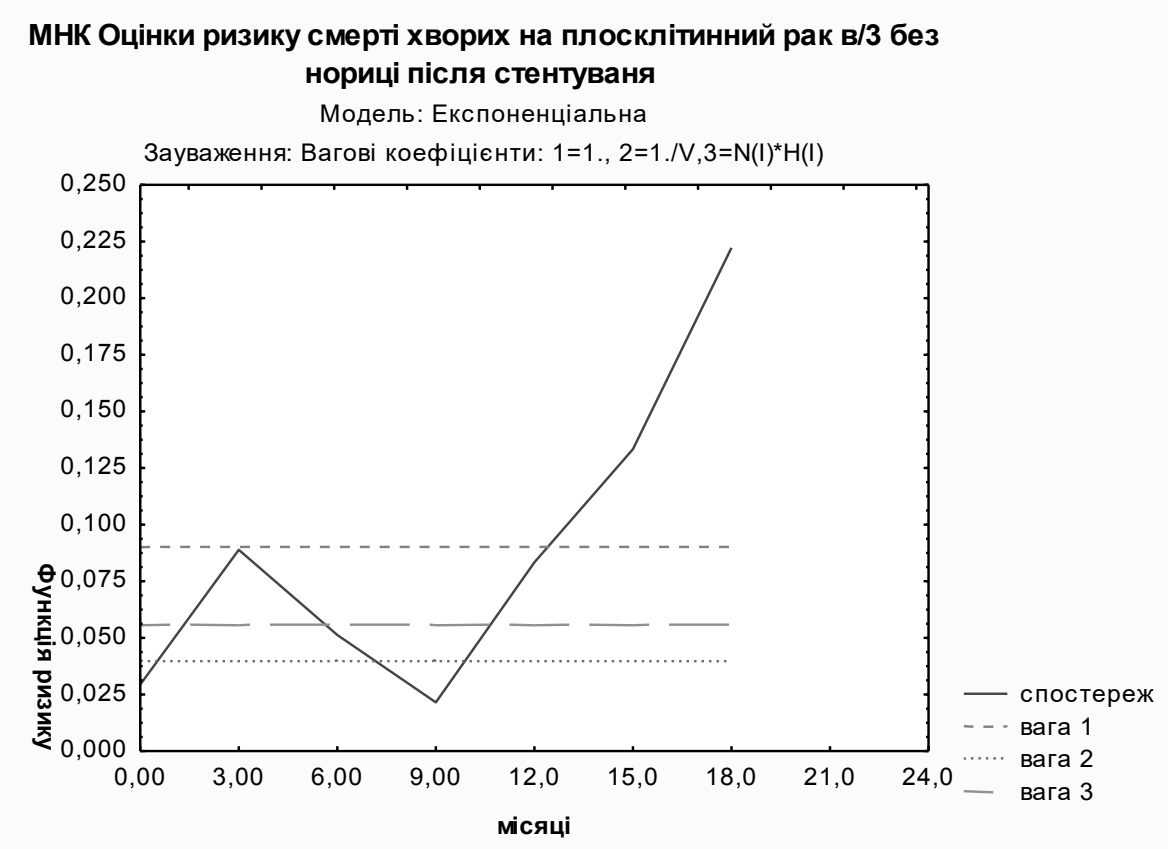


Рис. 6.9. Оцінки ризику смерті хворих РВВС після стентування не з приводу стравохідних нориць: МНК – метод найменших квадратів

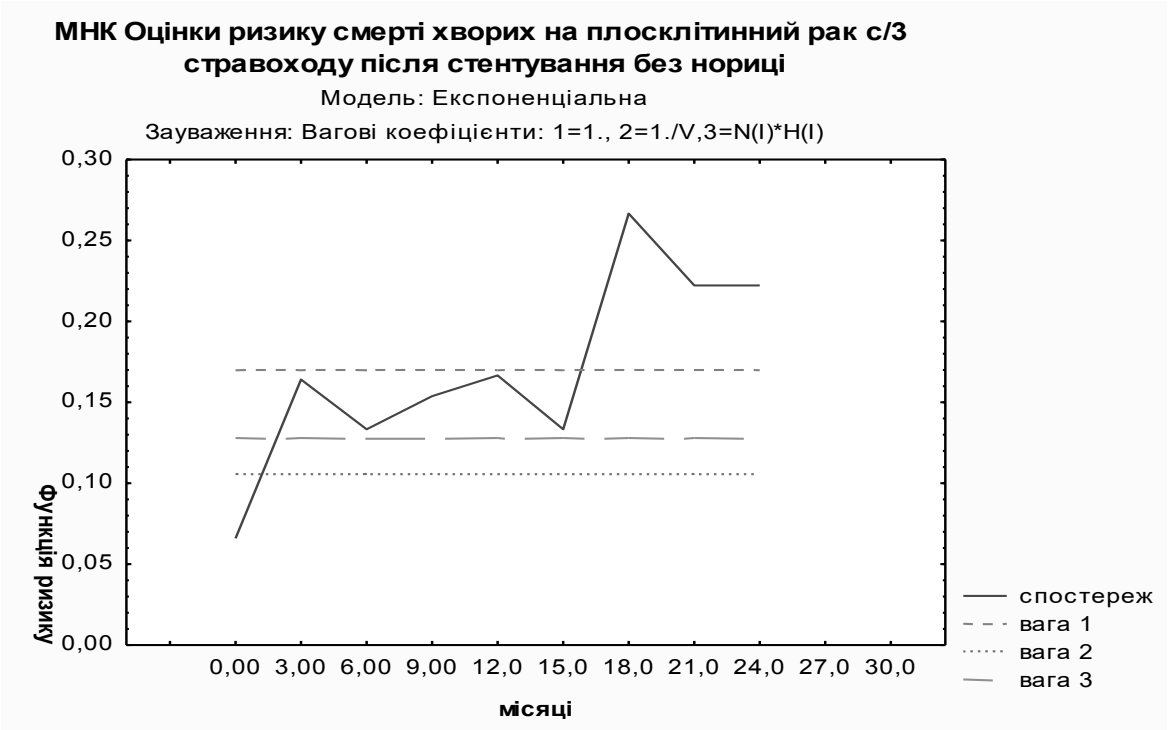


Рис. 6.10. Оцінки ризику смерті хворих РСЧВВС після стентування не з приводу стравохідних нориць: МНК – метод найменших квадратів

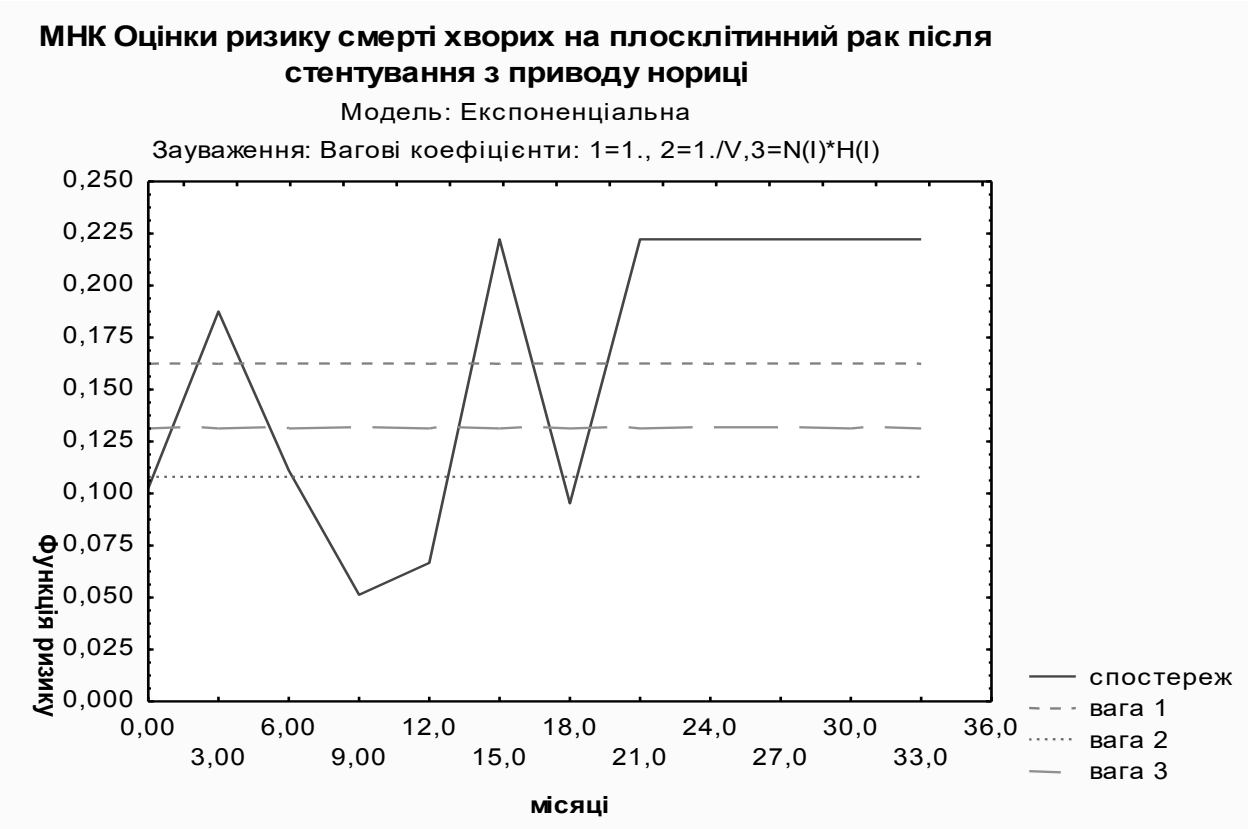


Рис. 6.11. Оцінки ризику смерті хворих на РС після стентування з приводу стравохідних нориць: МНК – метод найменших квадратів

З наведених рисунків, найменший ризик миттєвої смерті мають стентовані хворі на РВВС (без нориць), де тільки на 3 міс. спостереження ризик зростає вище значень двох вагових коефіцієнтів, та починає зростати після 9 міс. спостереження (див. рис. 6.9). У стентованих хворих на РСЧВВС з відсутністю нориць, починаючи з 3 міс. Спостереження, ризик смерті є вищим від значень двох вагових коефіцієнтів та надалі зростає після 15 міс. спостереження (див. рис. 6.10). У стентованих хворих на РС з приводу нориць ризик смерті є також високим на 3 міс. спостереження, а зростає через 12 міс. спостереження (див. рис. 6.11).

Ми порівняли віддалені результати після стентування хворих з означеними локалізаціями із результатами виживаності хворих на РС після накладення стоми. Вони наведені у таблиці 6.7, а схематично – на рисунку 6.12.

Таблиця 6.7

Виживаність хворих на РС після накладення стоми та після стентування, %

Тривалість спостереження, міс.	Методика лікування	
	накладення стоми	стентування
3	92,38 ± 3,66	73,33 ± 8,07
6	74,88 ± 6,03	41,14 ± 9,23
9	50,59 ± 7,06	29,38 ± 8,74
12	42,16 ± 7,03	25,19 ± 8,44
15	27,03 ± 6,42	20,61 ± 8,05
18	24,77 ± 6,27	10,30 ± 6,54
21	19,82 ± 5,92	7,73 ± 5,83

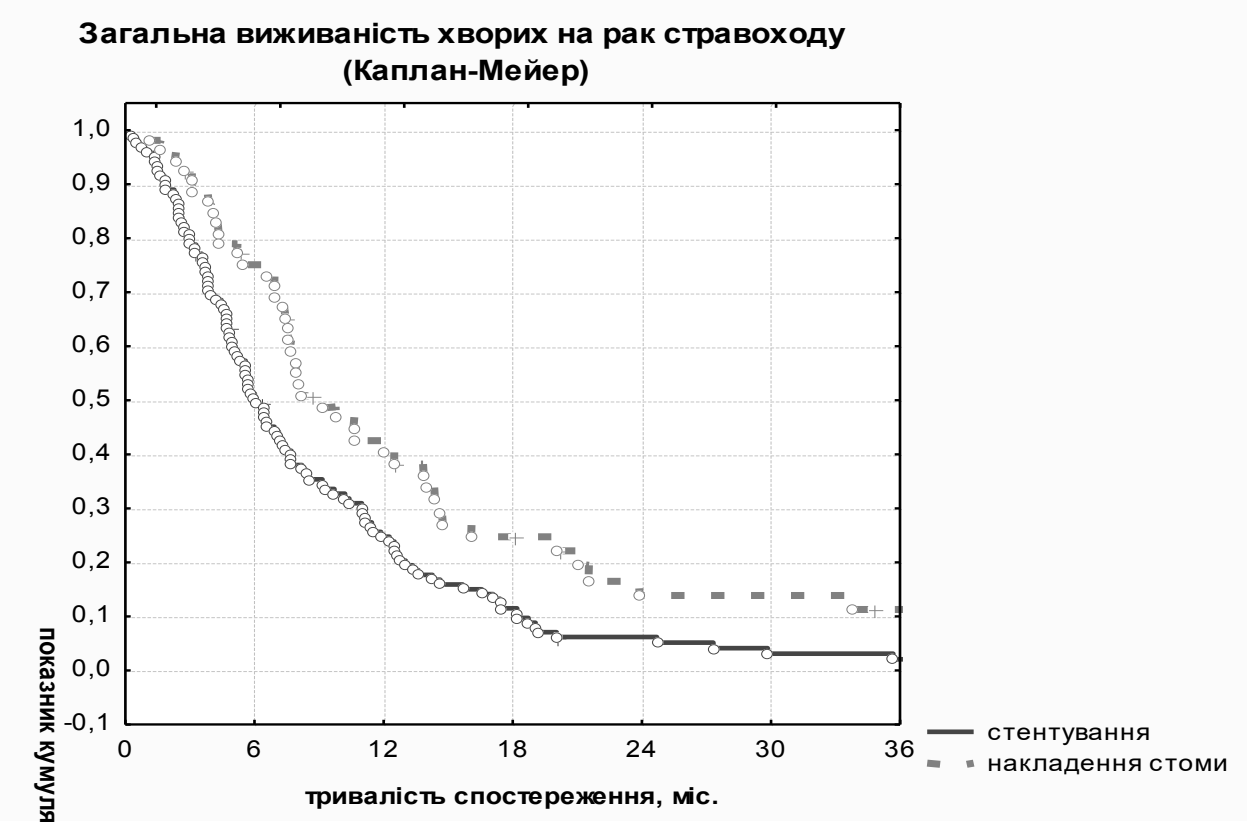


Рис. 6.12. Виживаність хворих після стентування та накладення стоми: стентування – хворі на рак стравоходу, яким виконане стентування; накладення стоми – хворі на РС, яким накладено стому

При оцінці лонг-рангових критеріїв виявлено, що хворі на РС достовірно краще жили після накладення стоми на відміну від стентування, на всіх строках спостереження (p = 0,00296; p<0,05). Отримані дані не виявилися для нас несподіванкою, тому що у групу стентованих увійшли хворі із стравохідними норицями, тоді як з цим ускладненням у групі із стомами таких хворих не було.

Були оцінені ризики миттєвої смерті хворих після накладення стоми за методом найменших квадратів (рис. 6.13).

Рис. 6.13. Оцінки ризику смерті хворих на рак стравоходу після накладення стоми: МНК – метод найменших квадратів

Виходячи з рисунка 6.13, можна відзначити істотний високий ризик смерті хворих на рак стравоходу після накладення стоми на 6, 12 та 21 міс. спостереження та мінімальний ризик – на 15, та з 24 по 30 міс. спостереження з його логічним підвищенням надалі.

Виходячи з того, що накладення стоми виконувалося хворим на РС, які не мали стравохідної нориці, ми порівняли віддалені результати стентування хворих у групах з результатами накладення стоми, причому у порівняння залучено хворих, у яких стравохідна нориця була відсутня (рис. 6.14).

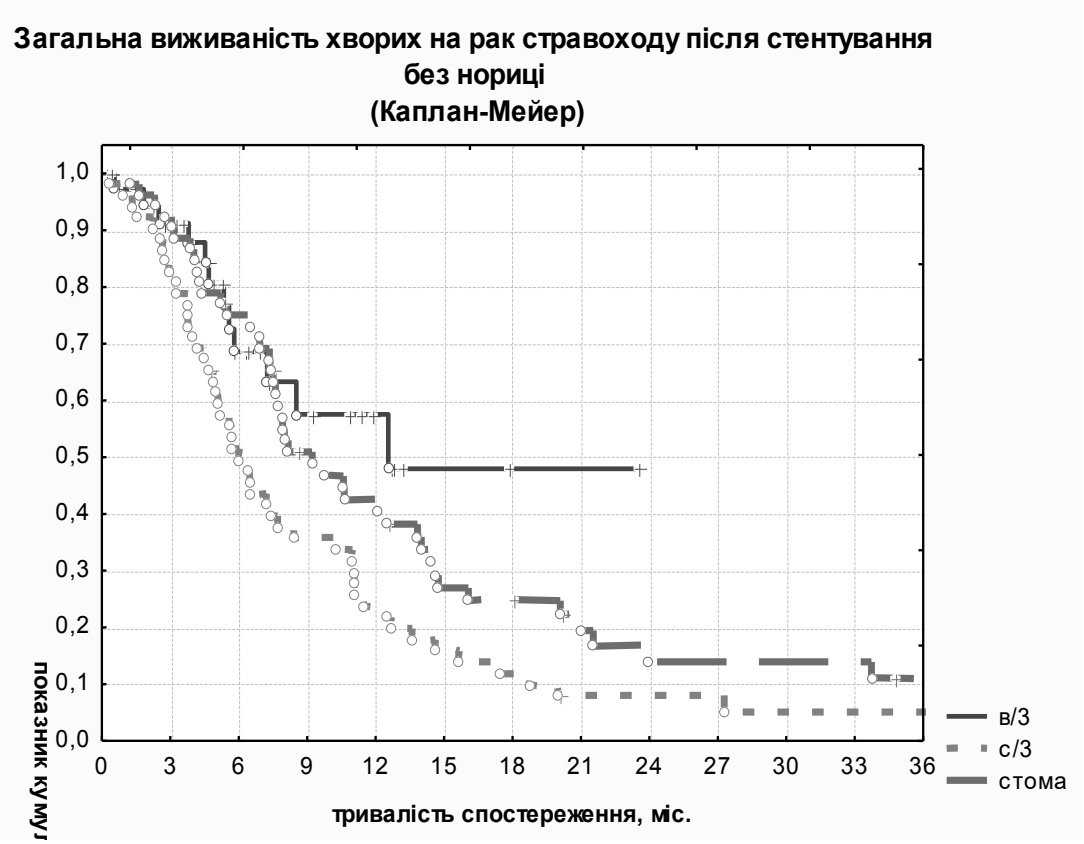


Рис. 6.14. Виживаність хворих після стентування не з приводу стравохідної нориці та накладення стоми: в/3 – стентовані хворі на РВВС, с/3 – стентовані хворі на РСЧВВС, стома – хворі на РС, яким накладено стому

При оцінці розбіжностей виявлено – χ^2 = 8,214193; p = 0,01646 (p<0,05), отже розбіжності достовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами можна стверджувати, що виживаність стентованих хворих на РСЧВВС не з приводу стравохідної нориці була достовірно гіршою, ніж у таких самих хворих на РВВС (p = 0,01289, тобто p<0,05) та РС після накладення стоми (p = 0,04984; p<0,05). Але при порівнянні виживаності стентованих хворих на РВВС з хворими на РС після накладення стоми,

статистичні розбіжності недостовірні (p = 0,44127; p>0,05), але помітно, що у групі хворих на РВВС спостерігається тенденція до більш кращих віддалених результатів лікування. Відповідно, на основі отриманих даних можна стверджувати, що краща виживаність спостерігається у стентованих хворих на РВВС порівняно з хворими, яким було накладено стому.

Таким чином, із наведених даних видно, що стентування хворих на неоперабельний РВВС, що не ускладнений наявністю стравохідної нориці, є ефективною альтернативою накладенню нутритивної стоми при зазначеній патології, але стентування на РСЧВВС не покращує віддалені результати лікування порівняно з накладенням стоми.

Резюме

На основі отриманих результатів дослідження можна стверджувати наступне.

Стентування неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС є виправданим, воно дозволяє хворим продовжити харчування природним щляхом та тим самим значно покращує якість життя хворих на відміну від накладення стоми.

Як стентування, так і накладення стоми при нормалізації нутритивного статусу пацієнтів та відсутності протипоказів дозволяють проводити подальшу паліативну терапію у цих хворих.

На відміну від накладення стоми, стентування є ефективною методикою усунення стравохідних нориць, а подекуди дозволяє проводити паліативне лікування у цього вкрай важкого контингенту хворих з метою продовження тривалості їх життя. Звертає на себе увагу те, що у первинних хворих, які були стентовані з приводу нориці, подальшу паліативну терапію вдалося провести лише у 2 хворих на РВВС, тоді як у таких хворих з РСЧВВС подальше лікування провести не вдалося.

Важливим спостереженням є той факт, що хворі на РВВС, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати

виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми та подібні хворі на РСЧВВС. До того ж, виживаність хворих на РВВС після стентування не з приводу нориць була значно кращою, ніж при наявності, хоча лонг-рангові розбіжності виявилися недостовірними. Все це вказує на високу ефективність стентування хворих на РВВС не з приводу нориць.

Важливим також є той факт, що хворі на РСЧВВС, які були стентовані з приводу нориць, мали такі самі віддалені результати виживаності, як і хворі на РСЧВВС, які були стентовані не з приводу нориць, що підтверджує високу ефективність стентування хворих на РСЧВВС з приводу нориць.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [16, 38, 39, 51, 54, 61]:

– Кіркілевський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98.

– Современные подходы к лечению рака пищевода / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, И. В. Розумейко, А. А. Супруненко // Клин. онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 18–21.

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

– Шунтирующая пластика пищевода – эффективный способ устранения дисфагии у больных с нерезектабельным раком дистальных отделов пищевода и желудка с переходом на пищевод / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, Ю. Н. Кондрацкий, С. Н. Притуляк, А. В. Лукашенко, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Онкология. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 120–124.

– Стентирование пищевода при дисфагии, пищеводных свищах / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук, А. В. Лукашенко, Ю. Н. Кондрацкий, П. С. Крахмалев, Т. Н. Чернобай, С. Н. Крахмалев, С. Л. Зайцев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2007. – Т. 16, кн. 4. – С. 149–158.

– Пат. на винахід 84805 Україна, МПК (2006) А 61М 29/00, А 61 М 27/00, А 61 М 25/00. Пристрій для установки стенту, що саморозширюється / Кіркілевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чорнобай Т. М. ; Інститут онкології АМН України. – № а200706025; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 25.11.2008. – Бюл. 22.

– Пат. на винахід 85305 Україна, МПК (2006) А 61М 25/00, А 61 М 27/00, А 61 М 29/00. Пристрій для видалення дротяних стентів, що саморозширюються / Кіркілевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чорнобай Т. М. ; Національний інститут раку. – № а200706028 ; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 12.01.2009. – Бюл. 1.

РОЗДІЛ 7
ВИЗНАЧЕННЯ РОЛІ ПРОГНОСТИЧНИХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ

Як вже було зазначено, перебіг РС характеризується вкрай несприятливим прогнозом, незадовільними результатами виживаності у т. ч. після проведеного лікування. Треба нагадати, що сучасними підходами до терапії РС є мультимодальне (комплексне) лікування, зокрема виправдане захоплення онкологами передопераційною РХТ, яка визнана ефективною за рахунок очевидного покращення виживаності хворих. Але в даному випадку проблема полягає в тому, що зазначене лікування не є ефективним в усіх хворих на РС, у багатьох пацієнтів слабка відповідь на лікування при істотній його токсичності, а результати спостереження таких хворих вказують на відсутність покращення виживаності. Тому, важливо визначати та виокремити пацієнтів, які вірогідно будуть/не будуть мати ефективну відповідь на лікування за рахунок індивідуалізації лікування. У цьому сенсі нам здається перспективним напрямом вивчення ролі деяких біологічних прогностичних маркерів при РС, а саме вивчення рівня їх експресії у пухлині, зв'язку з іншими прогностичними факторами та можливого кореляційного зв'язку між показниками експресії різних маркерів. Очікується, що ці показники можуть надати додаткову інформацію щодо перебігу, відповіді на лікування та прогнозу у хворих на РС.

Нашу увагу привернув імуногістохімічний маркер ERCC1 (*excision repair cross-complementation group 1*) – білок, який кодується однойменним геном. Він належить до гідролаз, нуклеаз, ендонуклеаз, має сайт для зв'язування з ДНК, локалізований у цитоплазмі, ядрі. ERCC1 функціонує в шляху відновлення нуклеотидного видалення і необхідний для відновлення уражень ДНК, індукованих УФ-світлом або утворених електрофільними сполуками, включаючи цисплатин.

Кодований білок утворює гетеродимер з ендонуклеазою XPF (також відомий як ERCC4), а ця гетеродимерна ендонуклеаза каталізує 5'розріз у процесі висічення ураження ДНК та бере участь у рекомбінантних репараціях ДНК і при ремонті міжланцюгових зшивок. Мутації в цьому гені призводять до цереброокулофасціальноскелетного синдрому, а поліморфізми, які змінюють експресію цього гена, можуть відігравати роль у канцерогенезі [449].

З позицій сучасної клінічної онкології, визначення рівня експресії ERCC1 може бути корисним, оскільки резистентність до платиновмісної ПХТ корелює з експресією ERCC1. Ремонт нуклеотидного висічення є первинним механізмом репарації ДНК, що видаляє терапевтичні аддукти платинової ДНК з ДНК пухлини.

Рівні експресії ERCC1, що є важливим індикатором загального кінцевого шляху ремонту нуклеотидного висічення, можуть слугувати маркером його загальної пропускної спроможності. Це було оцінено у хворих на рак шлунка [364], яєчників, колоректальний та рак сечового міхура [220]. При недрібноклітинному раку легень хворі після хірургічного лікування та без подальшої ад’ювантної терапії мають вищу виживаність, якщо ERCC1-позитивний.

Отже, позитивність ERCC1 є сприятливим прогностичним маркером щодо того, як захворювання продовжуватиметься, якщо не буде подальшого лікування. Наприклад, при високій експресії ERCC1 у дрібноклітинному раку легень немає користі від ад'ювантної платиновмісної ПХТ, а пухлини з низькою експресією ERCC1 є прогностично гірші без лікування, у цьому випадку показана ад’ювантна платиновмісна ПХТ. Звідси, високий рівень ERCC1 є негативним прогностичним маркером, посилаючись на те, як він буде реагувати на певний тип лікування [162, 403].

З метою поліпшення результатів лікування РС були проведені клінічні дослідження впливу експресії ERCC1 як з точки зору прогнозу, так і в якості предиктивного маркера до препаратів платини.

У різних дослідженнях було показано, що на тлі неоад'ювантної терапії цисплатином у хворих з низьким ступенем експресії ERCC1 частіше реєструвався повний регрес пухлини, що сприяло виконанню більшої кількості циторедуктивних операцій, і спостерігалась кореляція зі збільшенням тривалості життя. Медіана загальної виживаності склала 36,1 міс. в групі хворих з низькою експресією ERCC1 і 20,9 міс. – в групі з високою експресією [169, 190, 445, 459].

Також, нам здалося доцільним вивчити рівні експресії двох маркерів, що належать до групи міРНК. Як зазначалося раніше, це група еволюційно консервативних однорядних некодируючих РНК, які можуть брати участь у фізіологічних процесах: диференціюванні клітин, проліферації, обміні речовин та апоптозі. Деякі міРНК відіграють важливу роль у генах пухлини або генах супресорів пухлини при канцерогенезі. МіРНК, що циркулюють у плазмі та сироватці крові, є потенційними маркерами для неінвазивної діагностики раку, та можуть бути використані при діагностиці, прогнозуванні та таргетній терапії РС.

Для подальшого вивчення були відібрані міРНК-200b та -21.

МіРНК-200b є плейотропно діючою міРНК в прогресії раку, що представляє привабливу терапевтичну мішень. За допомогою міРНК-200b модулюються експресія/активація множинних регуляторів клітинного циклу, таких як CDK1, CDK2, CDK4 і циклін B, і передача сигналів Wnt/β-Catenin. МіРНК-200b ідентифікована як репресор інвазивності при плоскоклітинному РС. Вона сповільнює ріст клітин РС шляхом індукування зупинки клітинного циклу G2-фази і апоптозу. Втрата міРНК-200b суттєво корелює з несприятливими клініко-патологічними характеристиками та більш короткою виживаністю у хворих на РС [233, 285].

Визначають два важливі фактори CDK2 і PAF, що сприяють розвитку пухлини, як прямі мішені міРНК-200b при плоскоклітинному РС. Пов'язані з частою втратою міРНК-200b в клітинах РС, рівні CDK2 і PAF значно

збільшуються в пухлині порівняно з нормальними тканинами і корелюють з помітним зниженням виживаності [154, 303, 317, 325].

У свою чергу, міРНК-21 надмірно експресується в карциномах легень, передміхурової залози, молочної залози, підшлункової залози, товстої кишки, голови та шиї, шлунка, стравоходу та печінки відносно сусідніх нормальних тканин, підтримуючи концепцію, що міРНК-21 є присутнім всюди онкогеном [205, 326]. Більш того, міРНК-21 бере участь у процесах, пов'язаних зі злоякісними перетвореннями, такими як проліферація клітин, апоптоз, інвазія і метастазування [299, 300]. Як онкоген, міРНК-21 відіграє важливу роль не тільки в зростанні первинної пухлини, але й в інвазії та метастазуванні пухлини через регуляцію експресії ланки генів пухлинних супресорів, таких як TPM1, Pdcd4 та maspin, що є її генами-мішенями [62]. Цікаво, що збільшення експресії міРНК-21 призводить до зміни фенотипу В-лімфоцитів, провокуючи неопластичну трансформацію по типу В-клітинного лімфолейкозу [146]. При інактивації міРНК-21 відбувається повний регрес пухлини протягом декількох днів на тлі індукції апоптозу. За допомогою молекулярного мікрочіпування було встановлено значне збільшення рівня експресії міРНК-21 у зразках плоскоклітинного раку порожнини рота порівняно з тканинами інтактної слизової оболонки [399], а висока експресія міРНК-21 пов'язана з несприятливим прогнозом за рахунок інгібіції апоптозу в пухлинних клітинах [252].

На сьогодні є декілька повідомлень щодо ролі визначення експресії міРНК-21 при РС. H. Zhang et al. (2018 р.) повідомляють про те, що міРНК-21 часто надмірно експресується, при відповідному зниженні Pdcd4 у солідних пухлинах. Експресія міРНК-21 була пов'язана з диференціацією пухлини, Т- та N-стадією при значній негативній кореляції з експресією Pdcd4. Висока експресія міРНК-21 або низька експресія Pdcd4 передбачали погіршення безрецидивної та загальної виживаності у хворих на РС [363]. Про несприятливий прогноз у хворих на після лікування. за високої експресії міРНК-21, також повідомляють S. Gao et al. [365].

Дослідження було виконане за науково-методичної та консультативної співпраці з лабораторією «Онкотераностіка» (www.oncotheranostics.com.ua) (зав. д-р біол. наук Лук'янова Н.Ю.) Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України.

7.1. Методика вивчення особливостей експресії ERCC1 та мікроРНК-200b, -21 у клітинах раку стравоходу

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

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

Імуногістохімічне дослідження складалося з наступних етапів:

– Депарафінізація гістологічних зрізів:
  1) витримували в ксилолі №1 протягом 20 хв;
  2) витримували в ксилолі №2 протягом 30 хв.
– Дегідратація гістологічних зрізів:
  1) витримували в спирті №1 протягом 20 хв;
  2) витримували в спирті №2 протягом 20 хв;
  3) зрізи сполоскали в дистильованій воді.
– Демаскування антигену:
  1) поміщали зрізи у цитратний буфер на 20 хв при 96 ^{0}C;
  2) охолодження зрізів при кімнатній температурі;
  3) промивання зрізів в PBS;
  4) промокування предметного скла навколо зрізів фільтрувальним папером.
– Наносили на зрізи HydrogenPeroxideBlock та інкубували протягом 10 хв.

– Промивали зрізи в PBS.

– Наносили реагент UltraVBlock, інкубували протягом 5 хв.

– Промивали зрізи в PBS.

– Наносили відповідне антитіло на зрізи та інкубували у вологій камері протягом однієї години.

– Промивали зрізи в PBS.

– Наносили на зрізи PrimaryAntibodyQuanto та інкубували 10 хв при кімнатній температурі.

– Промивали зрізи в PBS.

– Наносили на зрізи HRPPolymerQuanto та інкубували 10 хв при кімнатній температурі.

– Промивали зрізи в PBS.

– Наносили на зрізи DAB (до 5 хв).

– Предметні скельця із гістологічними зрізами промивали у ємностях з проточною водою.

– Наносили на зрізи гематоксилін Майера (15–30 с).

– Промивали зрізи у ємностях з дистильованою водою.

– Поміщали зрізи в спирт № 2 на 15–20 хв.

– Промокували навколо зрізів фільтрувальним папером.

– Поміщали предметне скло в ксилол на 20 хв.

– Заключали препарати в канадський бальзам.

Аналіз результатів імуногістохімічної реакції проводили шляхом підрахунку імунопозитивних клітин (коричневе забарвлення цитоплазми та/або ядер) за допомогою світлового мікроскопа PrimoStar (Zeiss, Німеччина), використовуючи збільшення х100–400.

Для оцінки експресії дослідженого маркера використовували метод H-Score. За цим методом визначали загальну кількість імунопозитивних клітин, яка складається з суми їх кількості у відсотках (%) з різним ступенем експресії маркера (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Оцінка експресії молекулярних маркерів за методом H-score

Показник	Ступінь експресії молекулярних маркерів і кількість імунопозитивних клітин			
	0 експресія відсутня	1 незначна експресія)	2 (помірна експресія)	3 (висока експресія)
Кількість імунопозитивних клітин, %	N_0	N_1	N_3	N_4
S – загальний показник – кількість імунопозитивних клітин	S (H-score) = N_0 (%)+ N_1 (%) + N_2 (%) + N_3 (%)			

7.1.2. Метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі для визначення експресії мікроРНК в операційному матеріалі хворих на рак стравоходу. Для дослідження експресії міРНК на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки) було застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі.

З отриманих парафінових блоків виділяли тотальну РНК за допомогою комерційного набору «RNeasy FFPE Kit» (QIAGEN, Німеччина) за протоколом виробника.

Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі «NanoDrop 2000c Spectrophotometer» (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у трис-ЕДТО буфері та до проведення ПЛР зберігали при t = –20 ^{0}C.

Одноланцюгову ДНК синтезували з 100 нг загальної РНК з використанням стандартного методу для зворотної транскрипції.

Для проведення ПЛР зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР) використовували реакційну суміш, склад якої наведено в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2

Склад реакційної суміші для проведення ЗТ-ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість компонентів на 5 мкл реакційної суміші (в мкл)
100 мМ суміш дезоксинуклеотидів	0,05
Зворотна транскриптаза Multiscribe, 50 U/мкл	0,33
10х буфер для РТ	0,50
Інгібітор РНКаз	0,06
Вода, очищена від нуклеаз	1,56
5х Stem-loop праймер для міРНК	1,00
Зразок загальної РНК	1,50
Всього	5,0

ЗТ-ПЛР проводили в ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Росія) з використанням наступних параметрів реакції (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Температурні умови проведення ЗТ-ПЛР

Крок	Час (хв)	Температура (^{0}C)
HOLD	30	16
HOLD	30	42
HOLD	5	85
HOLD	∞	4

Після закінчення ЗТ-ПЛР до продукту реакції додавали суміш реагентів (табл. 7.4) і проводили ПЛР у реальному часі за заданими умовами (табл. 7.5).

Таблиця 7.4

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2х-універсальна суміш Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X), ThermoScientific, USA	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20хсуміш forward та reverse праймерів для міРНК	1,00
кДНК	5,00
Всього	20,00

Таблиця 7.5

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

Крок	Активація білка AmpliTaqGold	Полімеразна ланцюгова реакція (40 циклів)	
	HOLD	денатурація	подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (^{0}C)	95	95	60

Відносна експресія досліджуваних міРНК була визначена порівняльним CT методом. Дослід проведений у трьох паралелях для кожного зразка. QRT-ПЛР проводили на системі виявлення Applied Biosystems 7900HT Fast Real-Time PCR System.

Різницю фолду (Fold change, fold difference) між експресією досліджуваних міРНК обчислювали за формулами 2^{-dCt} (dCT метод). Похибки для розрахунків різниці фолду показують діапазон значень dCt, основаних на включенні стандартного відхилення в ці значення.

Послідовності праймерів, для ЗТ-ПЛР та ПЛР в реальному часі, були визначені за допомогою ресурсу http://genomics.dote.hu:8080/mirnadesigntool/ (табл. 7.6) та синтезовані компанією Metabion (Німечина).

Таблиця 7.6

Послідовності праймерів для визначення експресії міРНК

міРНК ID	Послідовність зрілої міРНК	Stem-loop праймер для синтезу кДНК	Послідовність кДНК	Forward праймер
hsa-miR-200b	5' - UAAUACUG CCUGGUAA UGAUGA - 3'	5' - GTTGGCTCTGGTG CAGGGTCCGAGGT ATTCGCACCAGAG CCAAC TCATCA - 3'	5' - TTACCAGG CAGTATTA - 3'	5' - GTTTGGTA ATACTGCC TGGTAA - 3'
hsa-mir-21	5' - UAGCUUAU CAGACUGA UGUUGA - 3'	5' - GTTGGCTCTGGTG CAGGGTCCGAGGT ATTCGCACCAGAG CCAACTCAACA - 3'	5' - TCAGTCTG ATAAGCTA CCAAAC - 3'	5' - GTTTGGTA GCTTATCA GACTGA - 3'

Згідно з даними послідовностей Stem-loop праймера, для QRT-ПЛР було використано стандартний reverse праймер 5' - GTGCAGGGTCCGAGGT – 3’.

В якості ендогенного контролю для об’єктивізації показників експресії використовували міРНК RNU48, оскільки для неї показана мінімальна дисперсія в періоди порогового циклу (Ct) порівняно з іншими ендогенними контролями. Ця міРНК є однією з валідованих *house-keeping* малих РНК для досліджень на моделях РМЗ людини як *in vitro*, так і *ex vivo*.

Послідовності праймерів взяті з ресурсу https://www.ncbi.nlm.nih.gov: праймер для синтезу кДНК: 5' - CTCTGACC – 3', Forward 5' - AGTGATGATGACCCCAGGTAACTC - 3', Reverse 5' - CTGCGGTGATGGCATCAG - 3'.

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

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

7.2. Результати

7.2.1. Зв'язок експресії ERCC1 з клініко-патологічними характеристиками пухлин та виживаністю хворих на РС. В ході проведеного нами дослідження виявлено експресію ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС, наявність цього маркера встановлено в 78,0 % випадків, а його відсутність – в 22,0 % новоутворень (рис. 7.1).

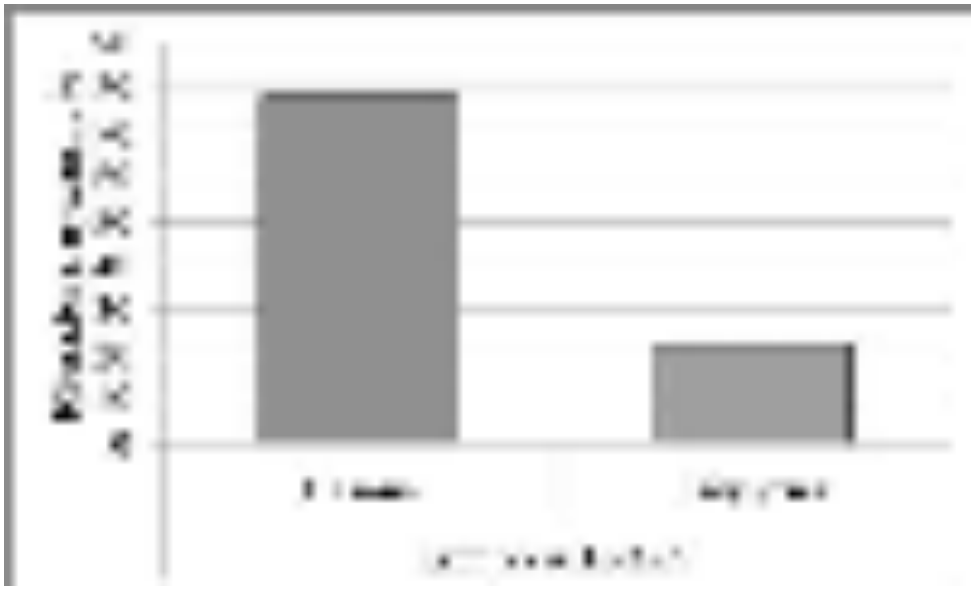


Рис. 7.1. Розподіл пухлин у хворих на РС за експресією ERCC1

Аналіз отриманих результатів вивчення експресії ERCC1 в пухлинній тканині продемонстрував значну гетерогенність вибірки за досліджуваним показником.

Середній рівень експресії у загальній групі хворих становив (152,8 ± 17,8) балів H-Score, з індивідуальними коливаннями від 0 до 285,0 балів H-Score.

Серед новоутворень, позитивних за експресією ERCC1 (39 осіб), у переважної більшості пухлин (56,4 %) встановлено високий рівень досліджуваного маркера (більше 200 балів H-Score).

Середні (101–200 балів H-Score) та низькі (менше 100 балів H-Score) показники експресії ERCC1 визначені у 28,2 та 15,4 % випадків, відповідно (рис. 7.2–7.3).

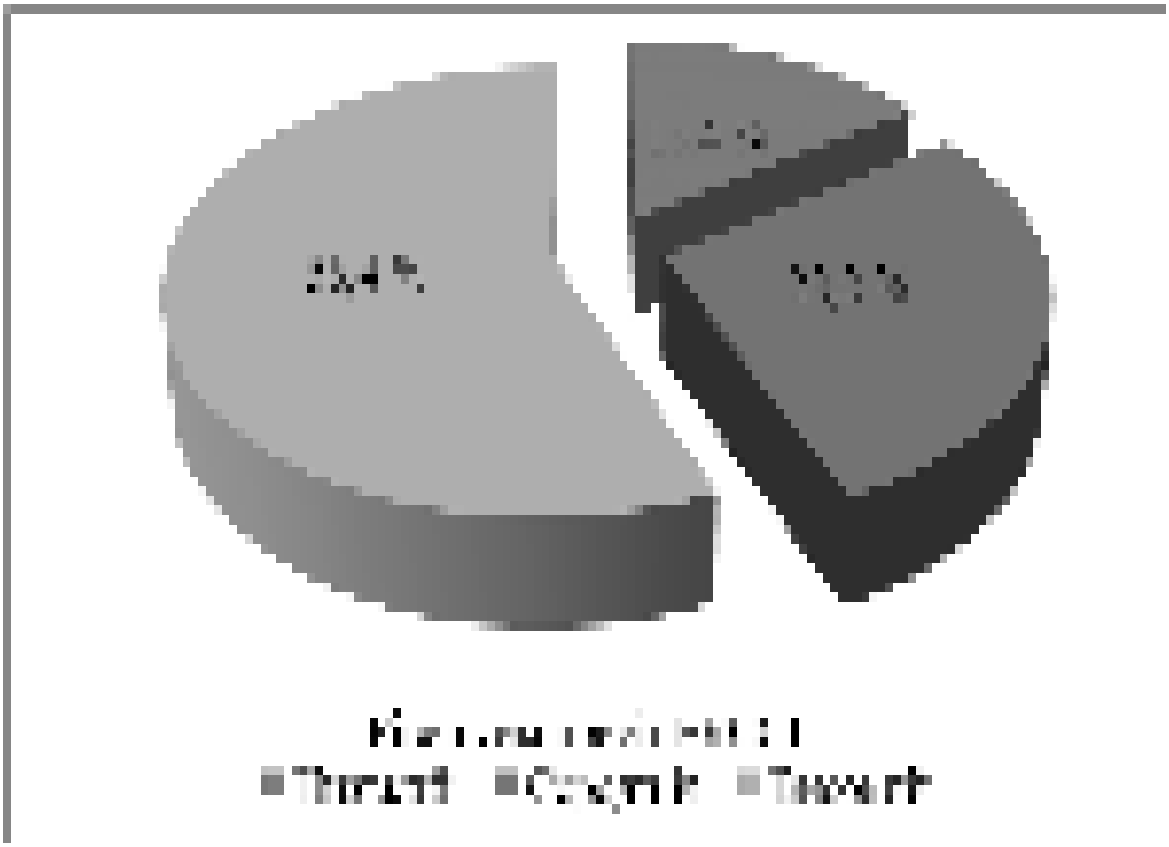


Рис. 7.2. Розподіл ERCC1-позитивних пухлин у хворих на РС за рівнем експресії досліджуваного маркера

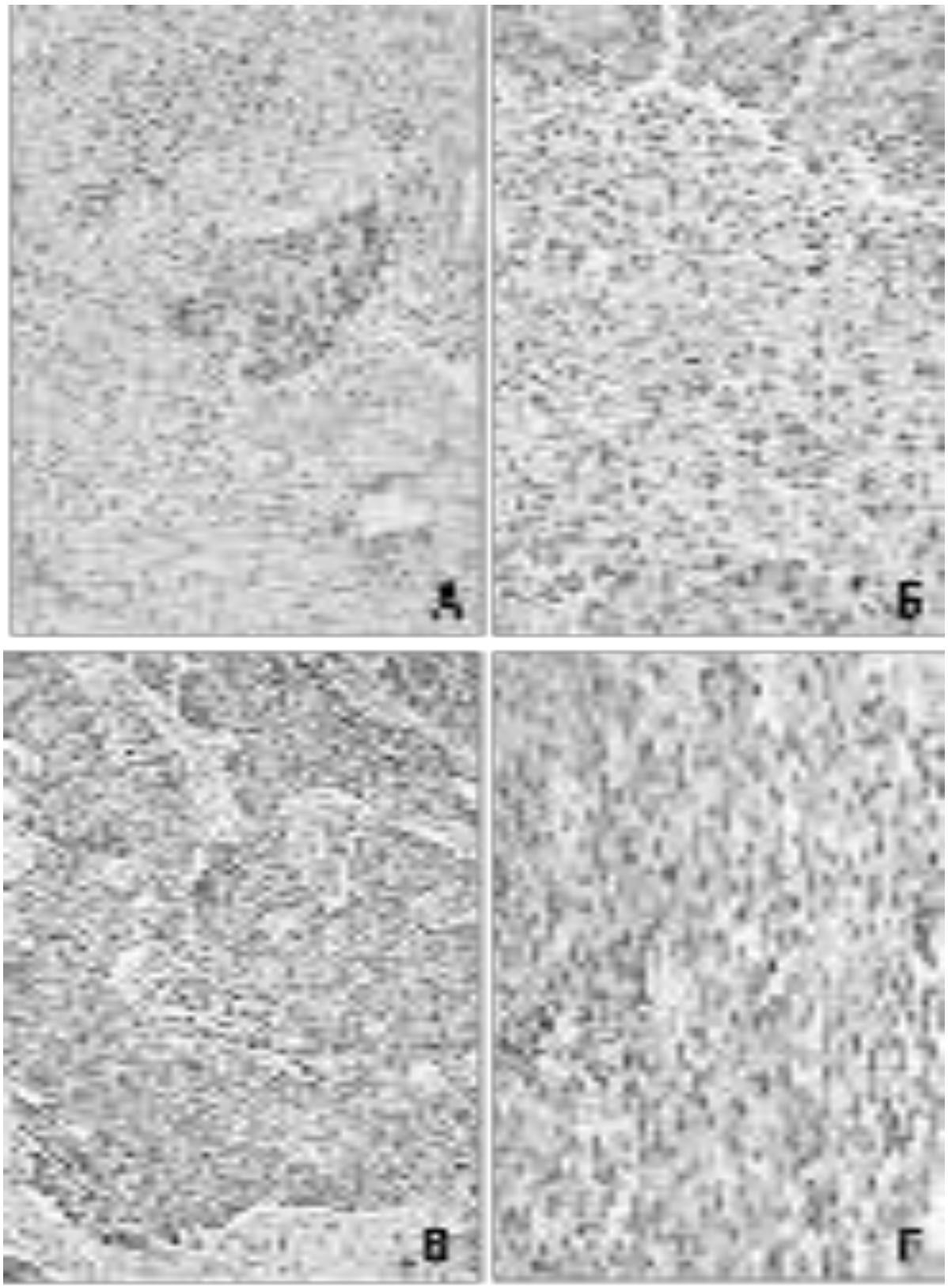


Рис. 7.3**.** Експресія ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС: А – низький, Б – середній, В – високий рівень експресії, Г – відсутність експресії. Імуногістохімія. Хромоген DAB. Забарвлення гематоксиліном Майєра. Зб., х400

Доцільним вважали проведення аналізу отриманих результатів залежно від основних клініко-патологічних характеристик РС (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Залежність експресії ERCC1 від основних клініко-патологічних характеристик РС

Показник	Рівень ERCC1, бали H-Score M+m
Середнє значення	152,8 ± 17,8
Індивідуальні коливання	0–285,0
Стадія захворювання	
II	125,1 ± 22,5
III	170,8 ± 22,1
IV	170,0 ± 63,5
Категорія T (за TNM класифікацією)	
T2	123,6 ± 55,6
T3	150,5 ± 16,1
Категорія N	
Nx	117,3 ± 23,8
N0	160,1 ± 26,7
N1	177,6 ± 28,4

На рівні тенденції, спостерігалось зростання експресії ERCC1 із збільшенням стадії захворювання. Зокрема, рівень цього маркера в пухлинній тканині у пацієнтів з II стадією РС становив (125,1 ± 22,5) балів H-Score і був в 1,35 рази нижчим порівняно з пацієнтами з III та IV стадією захворювання, у яких цей показник був однаковим і становив (170,8 ± 22,1) балів H-Score.

Проведене дослідження залежності рівня експресії ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС від розміру новоутворення. Зокрема виявлено, що у групі хворих з T3 новоутвореннями, рівень ERCC1 в пухлинній тканині, хоч і був трохи вищим – (150,5 ± 16,1) балів H-Score, але достовірно не відрізнявся від такого показника у пацієнтів з T2 новоутвореннями (123,6 ± 55,6) балів H-Score).

Аналіз зв'язку експресії ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС з наявністю метастатичного ураження лімфатичних вузлів також не виявив достовірної різниці. Так, середній рівень ERCC1 в пацієнтів з позитивним статусом реґіонарних лімфатичних вузлів становив (177,6 ± 28,4) балів H-Score, а у групі хворих, де метастатичне ураження було відсутнє, – (160,1 ± 26,7) балів H-Score. Зазначимо, що значення експресії досліджуваного маркера у групі пацієнтів, в яких метастази в реґіонарні лімфатичні вузли неможливо визначити (Nx), мав тенденцію до зниження і складав у середньому (117,3 ± 23,8) балів H-Score.

Виявлена варіабельність експресії ERCC1 у пухлинній тканині хворих на РС стала підставою для проведення кореляційного аналізу за Пірсоном, результати якого подано в таблиці 7.8. Нами не встановлено існування достовірного кореляційного зв'язку між рівнем досліджуваного маркера та такими характеристиками: стадія захворювання, розмір новоутворення та наявність метастазів у реґіонарних лімфатичних вузлах.

Таблиця 7.8

Кореляція експресії ERCC1 з основними клініко-патологічними параметрами хворих на РС

Пари кореляцій		R	p
Експресія ERCC1 в пухлинній тканині	Стадія захворювання	0,07	>0,05
	Розмір новоутворення (категорія T за TNM)	0,16	>0,05
	Метастази у реґіонарних лімфатичних вузлах (категорія N за TNM)	0,07	>0,05

Залежно від показників виживаності хворих на РС було розподілено на 2 групи. Першу групу склали 25 хворих, виживаність яких була менше 12 міс., а другу групу – 25 хворих, які прожили більше 12 міс. після оперативного лікування.

Як видно з результатів, представлених на рисунку 7.4, експресію ERCC1 виявлено у 92 % новоутворень пацієнтів 1 групи, що в 1,4 рази більше порівняно з 2 групою, де цей показник становив 64 %.

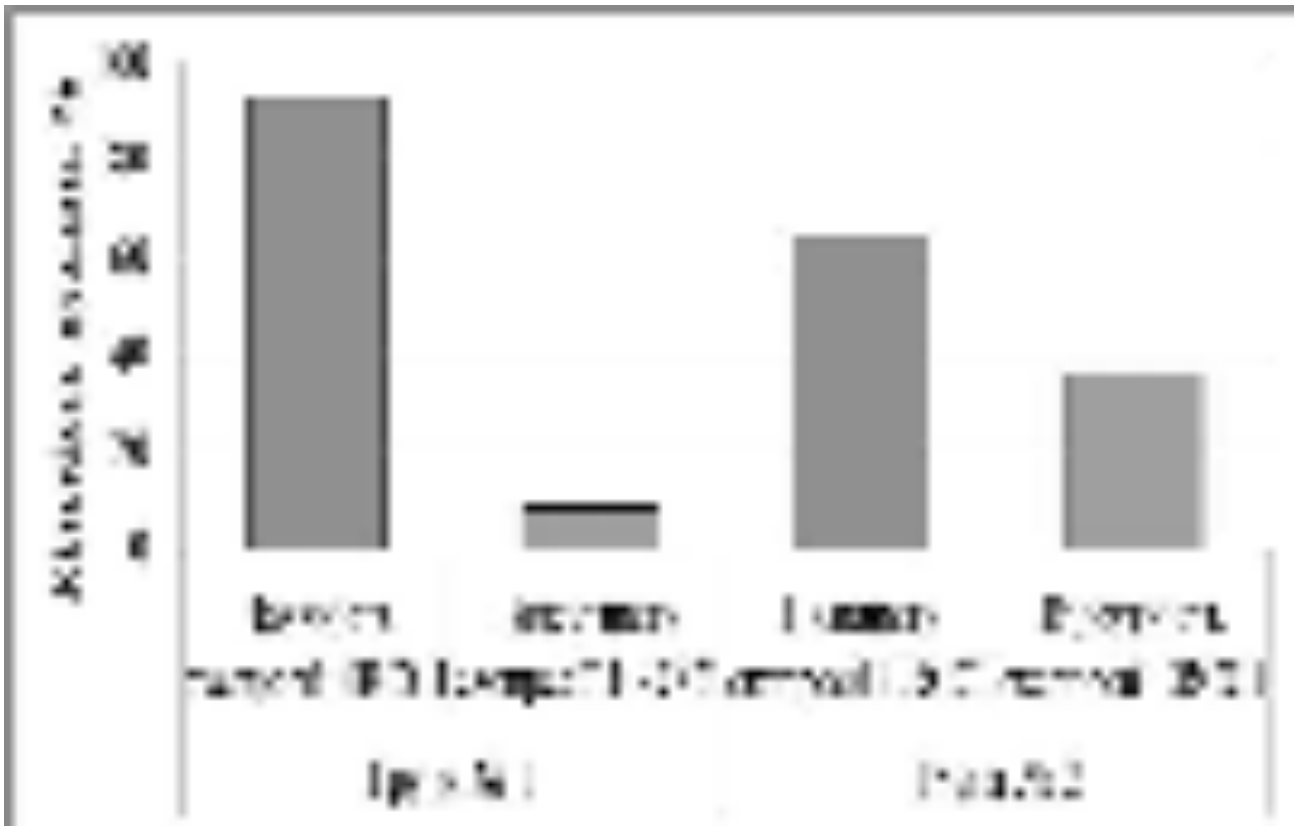
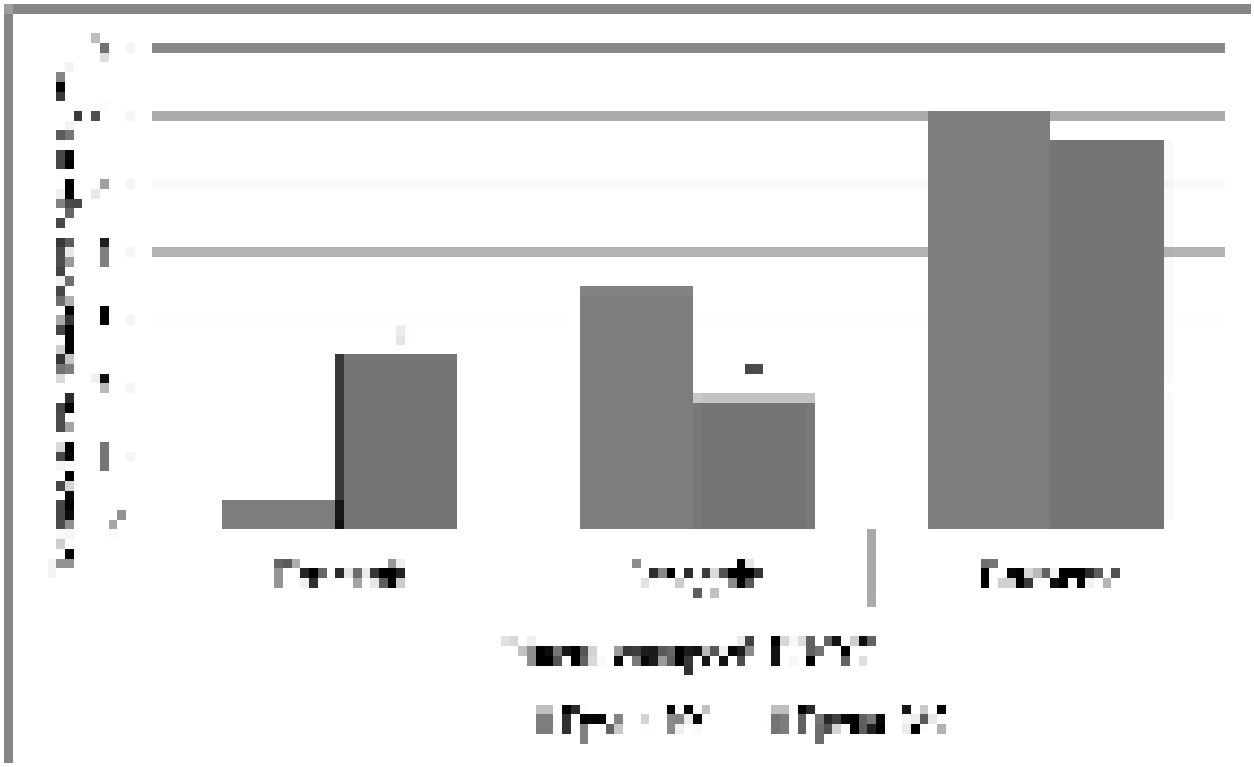


Рис. 7.4. Розподіл новоутворень за експресію ERCC1 залежно від показників виживаності хворих на РС

Детальний розподіл ERCC1-позитивних новоутворень у хворих на РС з різною виживаністю встановив, що в обох групах переважали пухлини з високим рівнем експресії досліджуваного маркера (рис. 7.5).



Примітка: * – p<0,05 порівняно з показниками 1 групи хворих на РС.

Рис. 7.5. Розподіл ERCC1-позитивних пухлин за рівнем експресії досліджуваного маркера залежно від показників виживаності хворих на РС

Зокрема, у 1 групі кількість новоутворень з рівнем експресії ERCC1 більше 200 балів H-Score становила 60,9 % і достовірно не відрізнялась від цього показника у пацієнтів 2 групи – 56,3 %. Виявлено, що кількість пухлин з низьким рівнем ERCC1 в 5,75 рази була більшою у 2 досліджуваній групі хворих на РС. Продемонстровано, що в пацієнтів, які померли протягом першого року після проведеного лікування, помірний рівень експресії досліджуваного маркера виявлений в 34,8 % новоутворень, позивних за ERCC1, що в 1,8 рази більше порівняно з аналогічними показниками хворих, які прожили більше 1 року (18,8 %).

Виявлено, що у пацієнтів 1 групи рівень ERCC1 був в 1,5 рази вищим (191,0 ± 18,6) балів H-Score) порівняно з хворими 2 групи – (124,4 ± 22,5) балів H-Score) (рис. 7.6).

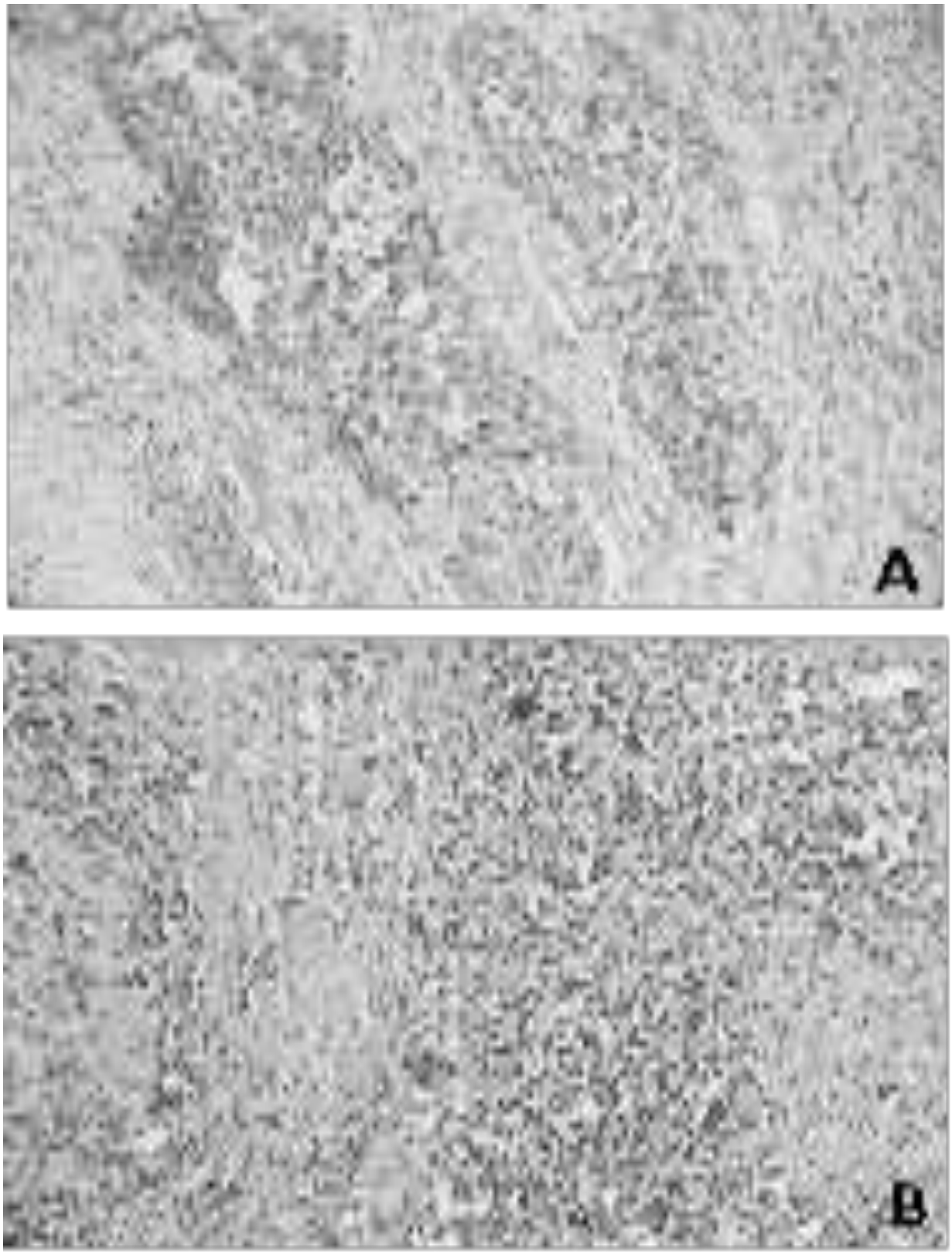


Рис. 7.6. Експресія ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС з різними показниками виживаності: А – пухлинна тканина пацієнта з виживаністю меншою 12 міс.; В – пухлинна тканина пацієнта з виживаністю більшою 12 міс. Імуногістохімія. Хромоген DAB. Забарвлення гематоксиліном Майєра. Зб. х100.

Нами було проведено детальний аналіз залежності рівня ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС з різною виживаністю від основних клініко-патологічних характеристик (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Залежність експресії ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС з різними показниками виживаності від основних клініко-патологічних характеристик РС

Показник	1 група	2 група
	Рівень ERCC1, бали H-Score	
Середнє значення	191,0 ± 18,6*	124,4 ± 22,5
Індивідуальні коливання	0–283,0	0–285,0
Клінічна стадія захворювання		
II	156,3 ± 30,8	110,7 ± 32,6
III	207,4 ± 26,0	137,2 ± 36,5
IV	222,5 ± 60,5	-
Категорія T (за TNM класифікацією)		
T2	124,3 ± 73,1	-
T3	192,6 ± 19,7*	124,2 ± 23,2
Категорія N		
Nx	148,3 ± 30,1	95,7 ± 38,4
N0	238,4 ± 30,0*	130,2 ± 34,1
N1	193,6 ± 33,7	156,2 ± 51,2

Примітка: * - різниця порівняно з показником 2 групи достовірна ($p<0,05$).

Виявлено тенденцію підвищення експресії цього маркера зі збільшенням клінічної стадії РС в 1 групі. Так, у новоутвореннях 1 групи хворих рівень ERCC1 становив (156,3 ± 30,8) балів H-Score у пацієнтів з II стадією пухлинного процесу, тоді як у хворих із III та IV стадією – (207,4 ± 26,0) та (222,5 ± 60,5) балів H-Score, відповідно. Щодо 2 групи, то експресія ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС II стадії відмічена на рівні (110,7 ± 32,6) балів H-Score та достовірно не відрізняється від показників у пацієнтів з III стадією – (137,2 ± 36,5) балів H-Score.

Виявлено тенденцію до підвищення експресії ERCC1 залежно від розміру новоутворення. Зокрема, рівень цього маркера у хворих з T2 пухлинами РС 1 групи становив (124,3 ± 73,1) балів H-Score та достовірно не відрізнявся від T3 новоутворень (192,6 ± 19,7) балів H-Score.

Не виявлено залежності між експресією ERCC1 в пухлинній тканині хворих на РС та наявністю метастатичного ураження реґіонарних лімфатичних вузлів. У 1 групі хворих з тривалістю життя меншою 12 міс. встановлено тенденцію до зниження рівня експресії досліджуваного маркера з наявністю метастазів. Зокрема, у хворих групи 1 без метастазів рівень експресії ERCC1 становив (238,4 ± 30,0) балів H-Score, а при ураженні лімфатичних вузлів – (193,6 ± 33,7) балів H-Score. Показник експресії цього маркера у хворих групи 1, у яких метастази в регіонарні лімфатичні вузли неможливо визначити, був нижчим і складав (148,3 ± 30,1) балів H-Score.

У 2 групі хворих на РС, виживаність яких становила більше 12 міс. наявність метастазів асоціювалася з вищими рівнями досліджуваного маркера. Так, у хворих з N0 статусом експресія ERCC1 становила (130,2 ± 34,1) балів H-Score, а з метастазами, хоч і не достовірно, але дещо зростала до (156,2 ± 51,2) балів H-Score.

Результати проведеного кореляційного аналізу за Пірсоном наведені в таблиці 7.10.

Таблиця 7.10

Кореляція експресії ERCC1 з основними клініко-патологічними параметрами РС з різною виживаністю

Пари кореляцій		1 група		2 група	
		R	p	r	p
Експресія ERCC1 в пухлинній тканині	Клінічна стадія захворювання	0,08	>0,05	0,07	>0,05
	Розмір новоутворення (категорія T за TNM)	0,25	>0,05	0,11	>0,05
	Метастази у реґіонарних лімфатичних вузлах (категорія N за TNM)	-0,07	>0,05	0,004	>0,05

Як видно з наведених даних, нами продемонстровано відсутність кореляційних зв'язків в обох групах хворих на РС між експресією ERCC1 в пухлинній тканині та основними клініко-патологічними характеристикми пухлинного процесу. Отримані результати можна пояснити незначним розміром вибірки та значною гетерогенністю за досліджуваним показником.

7.2.2. Зв'язок експресії мікроРНК-200b та -21 з клініко-патологічними характеристиками пухлин та показниками виживаності хворих на рак стравоходу. Проведено загальний аналіз міРНК-200b та -21 в пухлинній тканині пацієнтів з РС. Встановлено, що середні значення експресії зазначених міРНК дорівнюють (5,13 ± 4,55) dCt та (8,86 ± 8,46) dCt відповідно.

З огляду на значні відхилення, з вибірки було виключено аутлайнерів (рис. 7.7). Надалі показники експресії цих міРНК не включали до загальної вибірки.

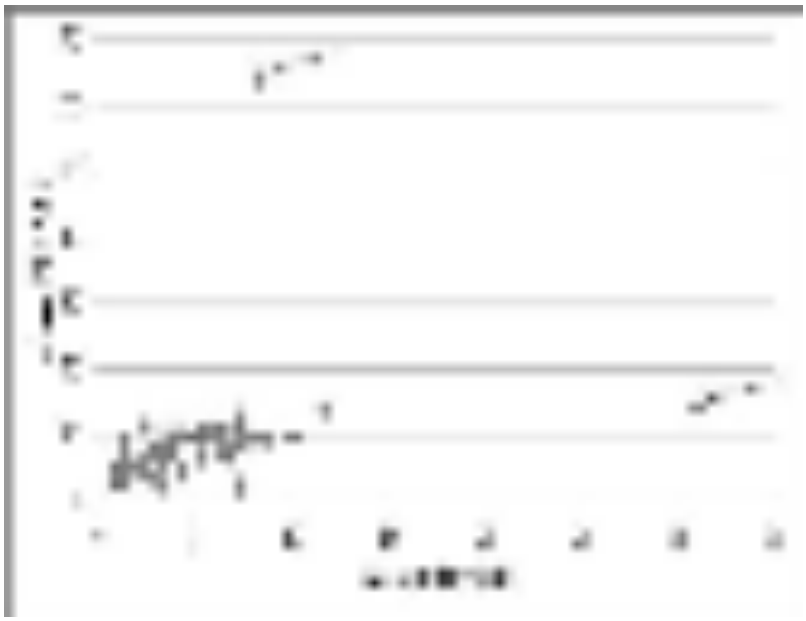


Рис. 7.7. Графік суміжної експресії міРНК-21 та міРНК-200b, dCt. Червоними стрілками показано аутлайнерів, у яких показники однієї з міРНК лежали за межами довірчого інтервалу

Після виключення зазначених показників, середнє значення міРНК-200b у хворих на РС становило (4,6 ± 2,65), а міРНК-21 (7,73 ± 2,9) dCt.

При спробі виокремити когорти пацієнтів з РС за суміжною експресією міРНК-200b та -21, чіткого розподілу не виявлено (рис. 7.8).

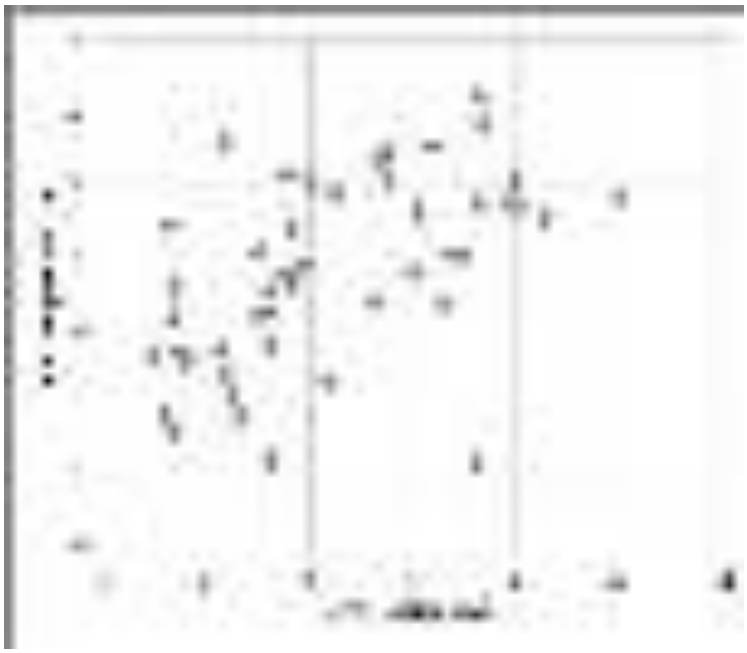
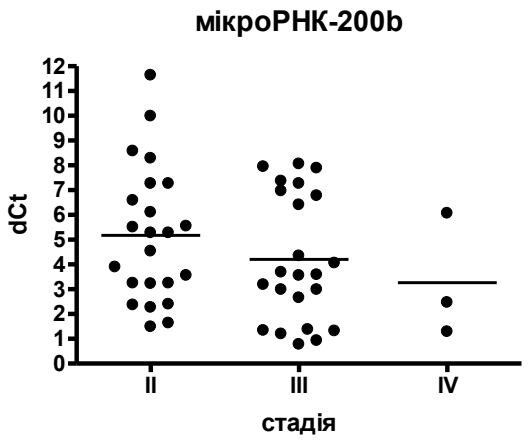
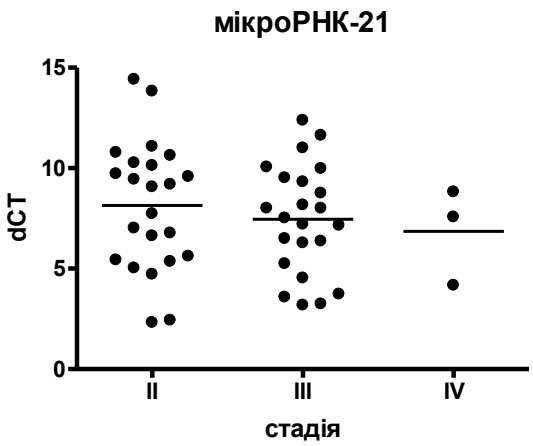


Рис. 7.8. Графік суміжної експресії міРНК-21 та міРНК-200b, dCt

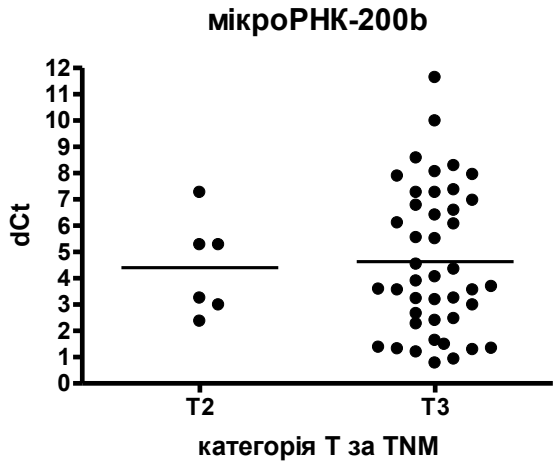
Як видно з рисунка 7.9, істотних відмінностей експресії міРНК-200b та -21 залежно від стадії пухлинного процесу не виявлено, проте медіана експресії міРНК-200b знижувалась зі збільшенням стадії пухлинного процесу. У пацієнтів з II стадією захворювання медіана експресії міРНК-200b становила 5,3, а з III стадією – 3,6, з IV – 2,5 ум. од.



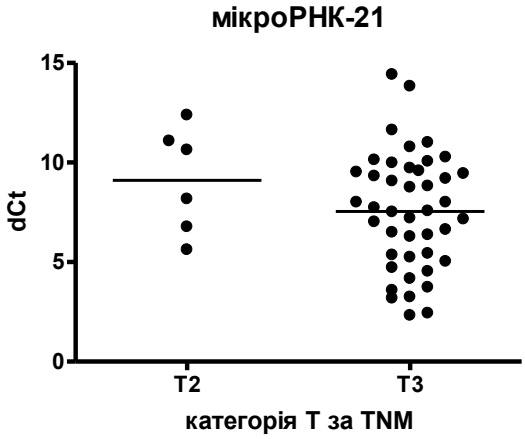
А



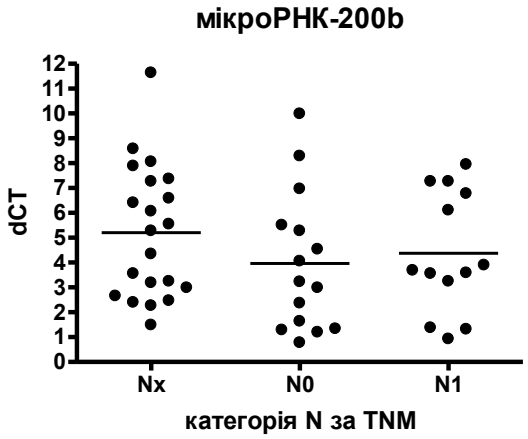
Б



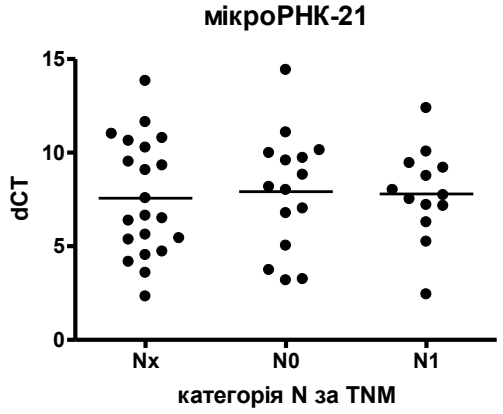
В



Г

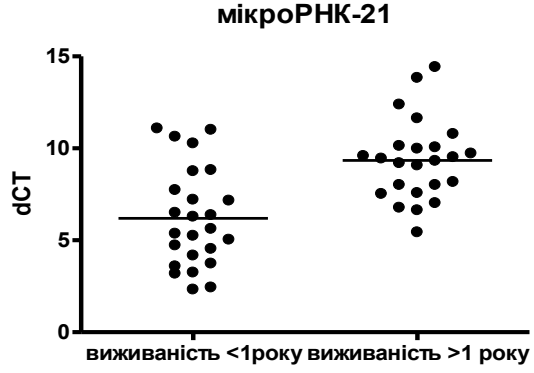


Д



Е

Ж



К

Рис. 7.9**.** Показники експресії міРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах залежно від стадії пухлинного процесу, категорій T та N за класифікацією TNM, а також виживаності хворих на РС, dCt:

А – показники експресії міРНК-200b залежно від стадії пухлинного процесу;

Б – показники експресії міРНК-21 залежно від стадії пухлинного процесу;

В – показники експресії міРНК-200b залежно від категорії T;

Г – показники експресії міРНК-21 залежно від категорії T;

Д – показники експресії міРНК-200b залежно від категорії N;

Е – показники експресії міРНК-21 залежно від категорії N;

Ж – показники експресії міРНК-200b залежно від тривалості життя;

К – показники експресії міРНК-21 залежно від тривалості життя.

Також не встановлено зв’язку показників зазначених міРНК від категорій T та N за класифікацією TNM. Виявлено зниження медіани показників міРНК-21 у пацієнтів з T3 новоутвореннями порівняно з зразками T2 пухлин.

Аналіз показників експресії міРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на РС показав наявність тенденції до підвищення рівнів зазначених міРНК у пацієнтів, які прожили більше року, проте достовірних відмінностей між групами не встановлено. Середні значення міРНК-200b становили (2,87 ± 1,65) у пацієнтів, які померли протягом 1 року та (6,4 ± 2,21) – для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники міРНК-21 складали (6,19 ± 2,63) та (9,3 ± 2,14), відповідно. Оскільки дана тенденція була актуальна для обох міРНК, було проаналізовано зв'язок суміжної експресії міРНК-200b та -21 з показниками виживаності хворих на РС (рис. 7.10).

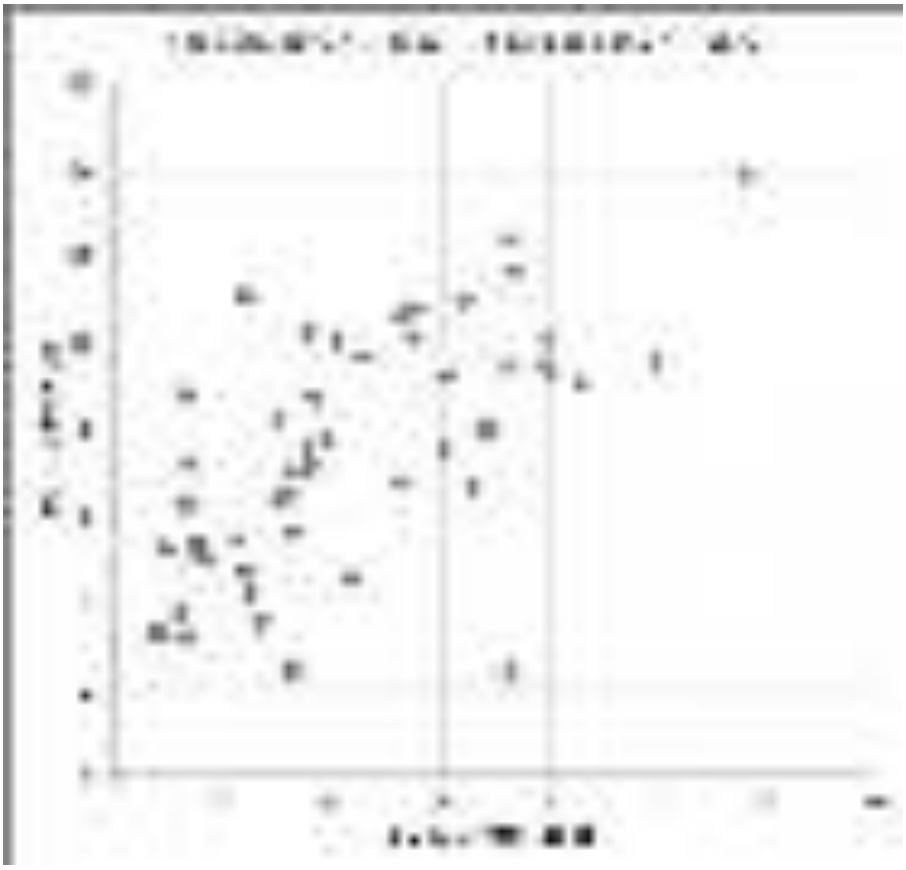


Рис. 7.10. Суміжна експресія міРНК-200b та -21 залежно від показників виживаності хворих на РС, dCt

Як видно з рисунка 7.10, можна виділити довірчі інтервали, для яких суміжна експресія міРНК-200b та -21 має високу прогностичну цінність.

З огляду на це, пацієнтів можна розподілити на когорти, для яких експресія міРНК-200b та -21 має різну достовірність (рис. 7.11–7.12).

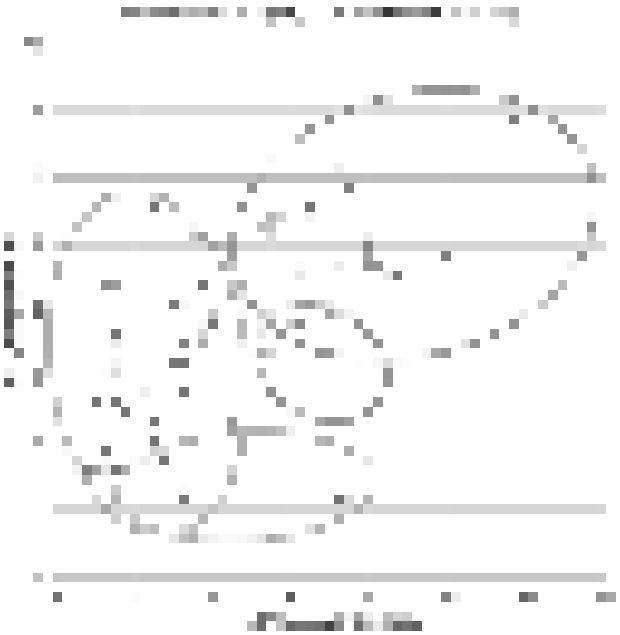


Рис. 7.11. Показники експресії міРНК-200b та -21 залежно від показників виживаності хворих на РС з довірчим інтервалом 90,0 % та 86,2 % відповідно, dCt

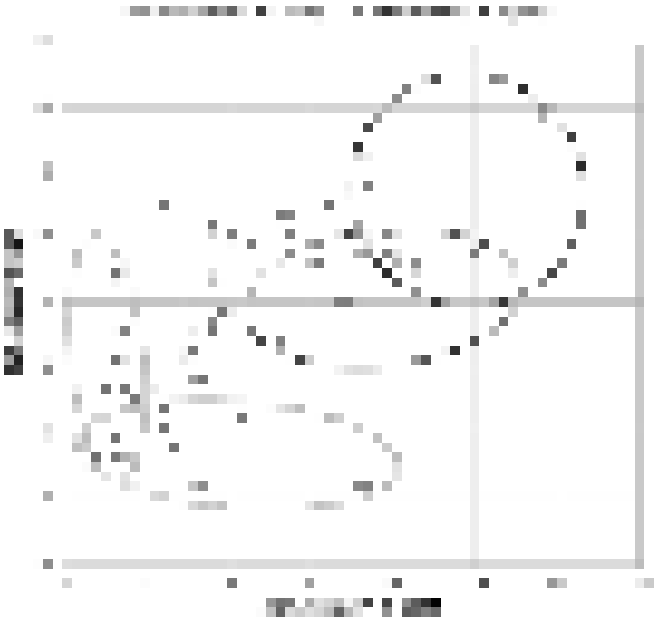


Рис. 7.12. Показники експресії міРНК-200b та -21 залежно від показників виживаності хворих на РС з довірчим інтервалом 100 %, dCt

На рисунку 7.11 зеленим виділено показники у пацієнтів, для яких даний параметр вказує на високий шанс прожити більше 1 року з точністю 90,0 %, помаранчевим – високий ризик смерті до року з точністю 86,2 %.

Аналогічно, на рисунку 7.12 синім виділено значення пацієнтів із 100 % виживаністю протягом 1 року, жовтим – 100,0 % смертністю протягом 1 року.

На основі цих даних сформовано таблицю суміжних значень міРНК-200b та -21, які з високою точністю дозволяють прогнозувати тривалість життя хворих на РС (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Зв'язок показників виживаності хворих наРС залежно від рівня експресії міРНК-200b та -21 в пухлинних клітинах, dCt

Показник		Показники експресії, dCt відносно внутрішнього контролю RNU48	
		точність 86,2 %	точність 100 %
Тривалість життя < 1 року	міРНК-200b	будь-яка	<2
	міРНК-21	<5	будь-яка
	або		
	міРНК-200b	<4	будь-яка
	міРНК-21	<5	<4,5
		точність 90,0 %	точність 100,0 %
Тривалість життя > 1 року	міРНК-200b	>4,2	>7
	міРНК-21	будь-яка	>8
	або		
	міРНК-200b		>5
	міРНК-21		6-10

Для більшості показників визначено 2 довірчих інтервали, наприклад, при значеннях міРНК-21 <5 dCt, незалежно від показників міРНК-200b, імовірність смерті до 1 року становить 86,2 %. Така сама імовірність зберігається для пацієнтів з показниками міРНК-200b <4 dCt та -21 <5 dCt. Аналогічно, виживаність пацієнтів зі значенням міРНК-200b >4,2 dCt при будь-яких показниках міРНК-21 становить 90,0 %. Пацієнти, у якихпоказники знаходяться в інтервалах міРНК-200b >7 міРНК-21 >8 dCt та міРНК-200b >5 і міРНК-21 6–10 dCt характеризуються 100,0 % виживаністю протягом 1 року. Отже, нами доведено доцільність використання показників суміжної експресії міРНК-200b та -21 для прогнозування агресивності перебігу РС.

Резюме

1. Встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС. Середній рівень експресії у хворих становив (152,8 ± 17,8) балів H-Score, з індивідуальними коливаннями від 0 до 285,0 балів H-Score.

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

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

4. Продемонстровано відсутність кореляційних зв'язків (за Пірсоном) між експресією ERCC1 в пухлинній тканині та основними клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу як у загальній досліджуваній вибірці, так і в групах з різною виживаністю. Отримані результати можна пояснити невеликим розміром досліджуваної вибірки та значною гетерогенністю за досліджуваним показником.

5. Встановлено середні значення експресії міРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах хворих на РС дорівнюють (5,13 ± 4,55) dCt та (8,86 ± 8,46) dCt відповідно. Істотних відмінностей показників міРНК-200b та -21 залежно від таких клініко-патологічних особливостей РС як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів не виявлено.

6. Аналіз показників експресії міРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на РС показав наявність тенденції до підвищення рівнів зазначених міРНК у пацієнтів, які прожили більше року. Середні значення міРНК-200b становили (2,87 ± 1,65) у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та (6,4 ± 2,21) для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники міРНК-21 складали (6,19 ± 2,63) та (9,3 ± 2,14), відповідно.

7. Виявлено, що суміжна експресія міРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили менше 12 міс. і більше року. Встановлено референтні значення суміжної експресії міРНК-200b та -21, які з високою точністю (від 86,2 до 100,0 %) дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС.

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

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [23, 362]:

– Prognostic significance of microRNA-200b and ERCC1 expression in tumor cells of patients with esophageal cancer / S.I. Kirkilevsky, P.S. Krakhmalev, N.V. Malyshok, T.V. Zadvornyi, T.V. Borikun, T.M. Yalovenko // Exp. Oncol. – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 167–171.

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

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лікування РС залишається однією з найскладніших і невирішених проблем сучасної клінічної онкології. Особливість перебігу захворювання зумовлена тим, що пухлина швидко спричиняє порушення прохідності їжі. Синдром дисфагії різко погіршує якість життя та за кілька місяців призводить хворого до кахексії і «голодної смерті», завдаючи при цьому великої психоемоційної травми.

Проблема лікування РС, незважаючи на тривалу історію, не розв'язана, а результати лікування дотепер незадовільні. П'ятирічний термін спостереження переживають до 25–30 % хворих. На сьогодні лікування РС повинно бути мультимодальним (комплексним). «Золотим стандартом» при лікуванні цієї патології залишається хірургічне лікування. Важливу роль відіграють ПТ, ХТ/ПХТ та особливо їх поєднання, а саме РХТ. У хірургії РС вже досягнутий істотний прогрес, зокрема розроблені основні оптимальні підходи до хірургічного лікування, значно знижений ризик операцій, поліпшені функціональні результати.

Насамперед, варто зазначити, що в хірургії РС активно впроваджуються новітні технології, зростає частка мініінвазивних втручань, у тому числі роботизованих, уніфікуються підходи до накладання стравохідних анастомозів, чіткіше визначені покази до лімфодисекції. З упровадженням нових методик радіаційної терапії при РС стає більш ефективною та безпечною для оточуючих тканин ПТ. У свою чергу, застосування цитостатиків нового покоління також сприяє підвищенню ефективності та зниженню токсичності терапії. Втім, доведено, що використання тільки ПТ (у т. ч. брахітерапії) або ПХТ при РС в неоад'ювантному режимі істотно не покращує ефективності лікування. Відчутного її підвищення досягнуто саме при застосуванні РХТ, зокрема

неоад’ювантної. Проте, значна токсичність лікування і проблематичність поліпшення віддалених результатів змушують ставитися до неї з обережністю.

Суперечливими на сьогодні залишаються результати використання ад'ювантної терапії, дослідження не доводять подовження життя хворих. Залишається скромною роль імунотерапії в лікування хворих на РС [214], але великі очікування повязуються з розвитком таргетної терапії при РС. Проте, на теперішній час повідомлення про застосування останньої носять спорадичний характер, що не дає змоги систематизувати підходи до цього лікування. Дослідники всього світу наголошують на зростанні ролі медико-біологічних факторів при РС, які дають можливість призначення більш ефективного лікування та прогнозування перебігу хвороби. Методики прогнозування наразі далекі від можливості складання індивідуального лікувального прогнозу.

Треба вказати, що проблема лікування хворих на РВВС стоїть окремо та є найбільш складною та невирішеною у лікуванні РС. По-перше, відсутні уніфіковані підходи до лікування РВВС, на відміну від інших локалізацій первинної пухлини у стравоході. По-друге, це вкрай невизначені підходи до хірургічного лікування РВВС: відсутніть універсальних оперативних втручань, висока складність, травматичність/інвалідизація запропонованих операцій та більш висока частота післяопераційних ускладнень. По-третє, у значної частки хворих РВВС є неоперабельним або ускладненим (нориці і т.ін.), що пов’язане з особливостями первинної пухлини, її ранньою інвазією у суміжні тканини та органи, швидким розвитком реґіонарних та віддалених метастазів. Це спонукає до пошуків уніфікації підходів до методик лікування, спрямованих на покращення якості життя цього контингенту хворих, можливого подальшого специфічного лікування для подовження життя.

Все схарактеризоване визначило вибір напрямів нашого дослідження, метою якого є поліпшення результатів лікування хворих на РВВС.

Для досягнення означеної мети ми поставили низку завдань:

1. Проаналізувати виживаність хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини, визначити закономірності та відмінності, обґрунтувати доцільність формування груп хворих для подальшого дослідження.

2. Вивчити статистичні прогностичні фактори при РС залежно від локалізації первинної пухлини.

3. Дослідити ефективність лікування хворих на РВВС консервативними методами (ХТ, ПХТ, ПТ, РХТ). Визначити найбільш ефективне лікування у хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини.

4. Підвищити ефективність лікування хворих на РВВС з урахуванням оригінальної методики оперативного втручання у хворих на РВВС у обсязі субтотальної езофагектомії.

5. Розробити метод комплексного лікування хворих на РВВС із застосуванням оригінальної методики неоад`ювантної терапії та наступного оперативного втручання. Визначити ефективність та доцільність розробленого методу.

6. Проаналізувати результати стентування у хворих на неоперабельний та ускладнений РС залежно від локалізації первинної пухлини.

7. Визначити роль медико-біологічних прогностичних факторів ERCC1, міРНК-200b та -21 у персоніфікації лікування та подальшого прогнозування перебігу захворювання у хворих на РС та довести доцільність їх використання у практиці.

Аналіз виживаності хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини. У контексті нашого дослідження, присвяченого проблемі РВВС, цілком логічним було розпочати з порівняння результатів виживаності у хворих на РС з урахуванням розташування первинної пухлини. Це пов’язане з особливостями зростання пухлини залежно від відділу стравоходу, особливостями реґіонарного та віддаленого метастазування та відповідно різним прогнозом щодо перебігу хвороби та віддалених результатів лікування. Дивно, але в сучасній медичній літературі майже немає даних щодо

порівняльного аналізу виживаності хворих на РС залежно від рівня розташування первинної пухлини.

Основні положення – відсоток залозистого РС зменшується, а плоскоклітинного РС зростає відповідно з висотою розташування пухлини; РВВС має більш несприятливий прогноз.

У консультативній співпраці з інформаційно-аналітичним відділенням медичної статистики Національного інституту раку, а саме Куценко Л.Б., у якості ретроспективного рандомізованого дослідження був проведений аналіз виживаності хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини, під час якого з'ясовано та узгоджено наступні закономірності та тенденції. Це дослідження є оригінальним, охоплює великий масив хворих, які отримували лікування у Національному інституті раку. Серед 1690 хворих на злоякісні захворювання стравоходу, які отримували лікування у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини, понад 90 % склали чоловіки із середнім віком 58,48 роки. Серед гістологічних форм істотно переважав плоскоклітинний РС (86,69 %), причому його частота залежала від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході – при ураженні верхніх відділів та середньої частини внутрішньогрудного відділу він зустрічався більш ніж у 90 % випадків, а при ураженні нижньої частини внутрішньогрудного та абдомінального відділів – у 76,05 %. Це узгоджується з відповідними світовими даними [149]. Саме 1465 хворих на плоскоклітинний РС були відібрані для подальшого аналізу. Більше половини хворих мали РСЧВВС, а хворих на РНЧВАВС було більше у 1,5 рази, ніж хворих на РВВС, і це також відповідає даним, що серед РС частка хворих з РВВС сягає 15–20 % [269]. Цікаво, що при аналізі розподілу хворих за стадіями TNM та клінічними стадіями (ВООЗ) залежно від рівня локалізації первинної пухлини у стравоході всі групи виявилися тотожними практично за всіма показниками – більше половини хворих складали хворі з 2А клінічною стадією, серед яких у 1,5-2 рази переважала стадія T3N0M0 над T2N0M0. Майже третину від усіх хворих складали хворі з 3 стадією, де значно домінувала стадія T3N1M0. До 10 %

складали хворі з 4 клінічною стадією, серед яких найбільше хворих з місцево-поширеними формами первинного пухлинного процесу.

Стадії 1 та 2В найрідше зустрічалися. Отже, розподіл за стадіями не мав суттєвих розбіжностей та не корелював з рівнем ураження стравоходу.

Достовірно краща виживаність була у хворих на РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах, а виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не розрізнялася, причому при 4 клінічній стадії достовірної різниці показника виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали. При оцінці ризиків смерті хворих за методом найменших квадратів добре видно, що у хворих з 1–2А стадіями ризик смерті найвищий протягом першого року спостереження, однак, після цього він різко знижується, має є незначні коливання, а потім через тривалий період починає зростати, наближаючись до максимуму через 20 років спостереження (можливість смерті з інших причин). Треба вказати, що при вивченні ризиків смерті незалежно від стадії, картина схожа з вищеописаною. При місцево-поширених процесах у хворих на РВВС найнижчий ризик смерті через 3 роки спостереження, але ще через 2 роки він знов сягає максимальних значень. У хворих на РСЧВВС він прогресивно зменшується, але спостерігається істотний поодинокий підйом ризику через 5 років, а у хворих на РНЧВАВС після максимального підйому через рік він максимально зменшується та починає істотно зростати аж з 8 року. При вивченні ризику смерті хворих можна вказати наступне – чим більше проживає хворий після лікування, тим менший ризик його смерті.

Отримані дані підтверджують результати дослідження, проведеного онкологами в Московського науково-дослідного онкологічного інституту ім. П.А. Герцена А.С. Мамонтовим. За його даними, при ураженні верхньої третини органа після тільки хірургічного лікування хворі не доживають до 5 років, а при комбінованому – 5 річна виживаність досягає 15–20 %; при локалізації пухлини в середній третині після хірургічного лікування 5-річна виживаність менше 10 %, після комбінованого 30–35 %; хірургічне лікування

при ураженні нижніх сегментів стравоходу забезпечує 5-річну виживаність у 25 % пацієнтів, комбіноване – у 35–45 % хворих [24].

Виходячи з отриманих даних, є логічним і доцільним у подальших дослідженнях порівняння груп із ураженням верхніх відділів з контрольними групами хворих з ураженням середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу.

Статистичні прогностичні фактори при РС залежно від локалізації пухлини. Проведений кореляційний аналіз для РС показав встановлену слабку прогностичну вагу традиційних параметрів, що характеризують хворого і пухлинний процес, хоча спостерігаються деякі тенденції щодо прогнозування перебігу захворювання залежно від локалізації первинної пухлини. Так, прогностичний вплив має клінічна стадія хвороби (негативна кореляція), що найбільш значима у хворих на РСЧВВС, глибина інвазії пухлини (при РВВС та РСЧВВС). При ураженні середніх та нижніх відділів стравоходу також прогностичне значення мають наявність реґіонарних та віддалених метастазів (негативна кореляція), що більш виражене, ніж у хворих з РВВС. Певне значення для всіх хворих має характер лікування (паліативне чи радикальне), але відмінності не є суттєвими. Це, на наш погляд, підтверджує високу злоякісність РС. В цьому контексті важливими є дослідження, що вказують на наявність метастазів при ранньому РС у 25–38 % випадків, причому відзначено, що частота реґіонарного метастазування при ранньому РС вища при раку шийного та верхньогрудного відділів стравоходу [92, 432]. Отже, лікування РС, а особливо верхніх відділів РС, повинно бути виключно мультимодальним. Прогностичний вплив статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини недостовірний, але простежується тенденція до погіршення прогнозу за більш високого розташування пухлини, збільшення віку хворих з урахуванням статі (прогноз гірший у чоловіків, але при ураженні середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу він більш сприятливий, ніж у жінок). Істотний вплив на прогноз виявлено в таких ознак і стадія хвороби, наявність реґіонарних та віддалених метастазів, характер лікування.

При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мають клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність реґіонарних та віддалених метастазів, де доведено, що останні, до речі, мають вирішальне значення, щодо прогнозування смерті хворого. Наші основні результати узгоджуються з даними найбільш скептичних авторів, які стверджують про скромну вагу рутинних показників прогнозу [405].

Ефективність консервативних методів лікування хворих на РВВС та РСЧВВС. Після проведеного оригінального ретроспективного рандомізованого дослідження консервативного лікування у хворих на РВВС та РСЧВВС можна зазначити наступні положення.

Сучасні клінічні рекомендації пропонують проводити передопераційну ПТ при РС з СВД від 41,4 до 50,4 Гр з РВД 1,8–2 Гр, при ураженні верхніх відділів стравоходу у якості самостійного методу лікування СВД рекомендована доза 60–66 Гр. За нашими даними, віддаленні результати лікування хворих за методом самостійної ПТ незадовільні, виживаність вкрай низька і у хворих з РВВС і з РСЧВВС. Цей метод лікування можна застосовувати у хворих, які мають протипокази до РХТ та хірургічного лікування. Досить важливим є той факт, що раніше хворі отримували у відділенні СВД 30 Гр згідно з існуючими на той момент рекомендаціями щодо лікування РС. Тому нам здалося доречним на власному матеріалі порівняти ефективність лікування ПТ залежно від СВД. У ході дослідження було встановлено, що хворим на РВВС та РСЧВВС показано збільшення СВД з 30 до 60 Гр шляхом проведення 2 курсів ПТ по 30 Гр кожний, причому доведено, що у хворих після 2 курсів ПТ виживаність є достовірно кращою. У цьому контексті цікаве дослідження N.R. Walterbros et al. (2019 р.), де вказано, що медіана загальної виживаності хворих з шийним РС прямо корелює із зростанням СВД з 20 до 30 Гр та 39,9 Гр (4,6 міс., 5,2 міс. і 9,7 міс.) [174].

Але, треба зазначити, що неоад'ювантна ПТ без ПХТ не приводить до підвищення результатів лікування [359].

Також у нашому дослідженні доведено, що проведення РХТ у хворих на РС, які не є кандидатами на хірургічне лікування, достовірно покращує результати лікування порівняно з самостійною ПТ. Це доводять результати рандомізованого дослідження RTOG 85-01 [124, 139]. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) порівнювала самостійну РХТ з самостійною ПТ у хворих на шийний РС і виявила, що РХТ суттєво збільшила п'ятирічну загальну виживаність порівняно з ПТ – 26 % проти 0 % [250]. Інше дослідження, проведене у хворих на РВВС, показало менш сприятливі результати, ніж дослідження RTOG, що повідомляло про 5-річну загальну виживаність у 18,6 % у пацієнтів, які отримували самостійну РХТ [192].

При аналізі результатів лікування нами виявлені певні відмінності проведення РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС.

По-перше, це обов'язкова присутність препаратів платини у ПХТ. Використання схем ПХТ під час РХТ без вмісту препаратів платини дає достовірно нижчі результати виживаності. Це узгоджується з даними, наведеними S. Huang et al. [172] та результатами метааналізу J. van Kleef et al. [368].

По-друге, у хворих на РВВС залучення до РХТ препаратів таксанового ряду не показало кращих віддалених результатів порівняно з платиновмісними схемами. Це є несподіванкою, зважаючи на обнадійливі результати.

По-третє, у хворих на РВВС виявлена тенденція до більш кращих результатів виживаності з внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною РХТ, що, за нашими підрахунками, є найбільш оптимальним режимом лікування неоперабельних хворих на РВВС.

По-четверте, у хворих на РСЧВВС при використані препаратів платини також більш ефективними виявилася внутрішньоартеріальна ПХТ. Але додавання до лікування препаратів таксанового ряду значно підвищує ефективність лікування у цієї групи хворих.

Ці дані наштовхують на думку, що РХТ з селективною ПХТ доцільна саме у лікуванні хворих на РВВС, на відміну від РСЧВВС. Це пов'язане з тим, що судини, що катетеризуються під час ПХТ, чітко кровопостачають регіон пухлини верхніх відділів стравоходу та реґіонарних метастазів, тоді як при ураженні середньої частки таких відповідних судин, що можливо катетеризувати немає, отже концентрація цитостатиків у регіоні пухлини у цьому випадку менша, що й підтверджують отримані результати.

По-п'яте, важливо зазначити, що саме РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ виявилася найбільш ефективною у хворих на РСЧВВС, тому вона є найбільш оптимальним режимом при такій локалізації. Треба зазначити, що немає переконливих даних щодо найбільш високої ефективності схем із застосуванням препаратів таксанової групи під час РХТ у хворих на РВВС [163]. При цьому важливо, що ефективність таксановмісних схем доведена при раку середньої та нижньої часток стравоходу [129, 356].

Застосування оригінальної методики оперативного втручання у хворих на РВВС у об'ємі субтотальної езофагектомії. Як вже неодноразово зазначалося, хірургічне лікування хворих на РВВС є однією з найбільш невирішених проблем лікування РС. Відсутні уніфіковані алгоритм та підходи до методики виконання радикального оперативного втручання. Зокрема, можна виділити 3 напрями хірургічного лікування РВВС:

– видалення пухлини з супутньою фаринголарингоектомією, виведенням трахеостоми. Ці операції інвалідизують пацієнта, значно погіршують якість життя, не дають хворому можливості харчуватися природним шляхом та повноцінного мовленевого спілкування. Існує багато хірургічних методик із заміщення оперативного дефекту [130, 311];

– реконструкція стравоходу за допомогою вільного кишкового трансплантата (*free jejunal graft*). Такі операції виконують вкрай рідко, мають багато протипоказань та високу часткоту післяопераційних ускладнень [131];

– видалення стравоходу з пухлиною (езофагектомія, операція типу Мак-Кеона) з реконструкцією переміщеним шлунком, тонко/товстокишковим

трансплантатом. Такі операції найбільш традиційні, найбільш оптимальним трансплантатом у цьому випадку безперечно залишається шлунок [263].

У відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку розроблена та застосована операція – субтотальна езофагектомія за оригінальною методикою. Вона дозволяє провести радикальне оперативне лікування у хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу. Стравохідно-шлунковий анастомоз накладається внутрішньоплеврально з правобічної торакотомії за допомогою циркулярного зшивального апарату через усі шари стінки органів. Регіон анастомозу дренується з лівобічної цервікотомії. Під час мобілізації шлунка у якості трансплантата накладається нутритивна мікроєюностома.

Аналіз післяопераційних ускладнень та післяопераційної летальності довів ефективність та безпечність розробленої методики оперативного втручання. Післяопераційна летальність становила (9,09 ± 4,38) проти (5,35 ± 1,65) % у хворих на РСЧВСС. Ці дані порівнянні з результатами досліджень післяопераційної летальності після езофагектомії H.F. Fuchs et al. (2017 р.), яка за їх даними складала 7,7 % [308]. Деякі дослідники наголошують, що незалежно від застосованої хірургічної техніки, езофагектомія продовжує нести ризик тяжких ускладнень, та має найвищий рівень смертності – від 3 до 22 % серед хірургічних втручань на шлунково-кишковому тракті [194]. Причиною 2 із 4 летальних випадків у хворих на РВВС були легеневі ускладнення (пневмонія), а 2 інших – тромбоемболія легеневої артерії. У порівняльній групі з РСЧВВС (10 летальних випадків) основними причинами смерті були тромбоемболія легеневої артерії та ускладнення, пов’язані з недостатністю стравохідного анастомозу (по 3 випадки), по 2 випадки смерті відбулося на тлі гострого інфаркту міокарда та пневмонії. Важливим виявилося те, що недостатність стравохідного анастомозу (2 випадки) у хворих на РВВС не носила фатального характеру та була усунена за допомогою консервативної терапії.

Частка післяопераційних ускладнень у хворих на РВВС склала (25,00 ± 6,60) % порівняно з (14,44 ± 2,58) % у хворих на РСЧВВС. Основними післяопераційними ускладненнями у хворих на РВВС були пневмонія (4 випадки), вже зазначені тромбоемболія легеневої артерії та недостатність стравохідного анастомозу (по 2 випадки). По 1 випадку зареєстровано гострий післяопераційний панкреатит, плеврит та нагноєння післяопераційної рани.

У групі хворих на РСЧВВС домінуючими були пневмонія (7 випадків), недостатність стравохідного анастомозу (6 випадків), тромбоемболія легеневої артерії (4 випадки). Отже, результати субтотальної езофагектомії тотожні з результатами операції Льюїса. Виконання субтотальної езофагектомії не спричиняє суттєвого підвищення рівня післяопераційних ускладнень та летальності. Отримані дані є цілком задовільними. Для порівняння, L.R. van der Werf et al. (2019 р.) вказують, що після езофагектомій післяопераційні ускладнення розвинулися у 65 % хворих, причому у 29 % ускладнення визначалися як великі. За структурою домінували пневмонія (21 %) та недостатність стравохідного анастомозу (19 %) [378]. Схожі результати представили D.E. Low et al. (2019 р.) – частка ускладнень після гастректомій склала 59 %, домінувала знову пневмонія (14,6 %) та серцеві порушення (14,5 %). Недостатність анастомозів склала 11,4 % [103].

Таким чином, застосування оригінальної методики оперативного втручання у хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу є безпечною та універсальною методикою радикального оперативного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу.

Метод комплексного лікування у хворих на РВВС за рахунок застосуванням оригінальної методики неоад'ювантної терапії та наступного оперативного втручання. Проведений ретроспективний аналіз консервативного лікування хворих на РВВС та застосування розробленої методики радикального оперативного лікування в обсязі субтотальної езофагектомії дозволили, спираючись на отримані результати, розробити оригінальний та універсальний метод комбінованого лікування хворих на РВВС. Суть методу полягає

у комплексному лікуванні, що поєднує неоад'ювантну РХТ з наступним оперативним втручанням.

Ми виходили з тих позицій, що при консервативному лікуванні у хворих на РВВС найбільш ефективним було проведення 2 курсів ПТ з РВД 2 Гр та СВД 30 Гр кожний. До того ж, найбільш ефективними виявилися платиновмісні схеми ПХТ з внутрішньоартеріальним (селективним) введенням препаратів. Тому при радикальному лікуванні хворих на РВВС проводили ПТ саме з платиновмісною внутрішньоартеріальною ПХТ. Перерва між циклами РХТ сягала 2 тижнів, а після закінчення курсу РХТ через 2–3 тижні виконується оперативне втручання. Отримані результати довели спроможність розробленого методу. Вони схвалені як задовільні та тотожні подібним при комплексному лікуванні хворих на РСЧВВС. Цей метод дозволяє проводити радикальне лікування хворих на РВВС, що є альтернативою більш популярній у спеціалізованих закладах світу самостійній радіохіміотерапії [406].

Безпосередні результати лікування хворих є задовільними, рівні ускладнень та рівні регресії пухлин у хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не відрізнялися, але відмічена тендеція до більш кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС.

Необхідно зазначити, що у хворих на РВВС спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень, що ми пов'язуємо з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неоад'ювантної радіохіміотерапії та більшою травматичністю операцій, що повинні виконуватися при РВВС, ніж стандартна операція типу Льюїса. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно на відрізнялися, як було підсумовано вище.

Важливим є положення, що виконання субтотальної езофагектомії після проведеного курсу передопераційної РХТ дозволило виконати резекцію стравоходу R0 з перетинанням його на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см, що було патоморфологічно підтверджено. Про це, наразі, свідчить всього 1 випадок рецидиву пухлини у стравоході після

субтотальної езофагектомії проти 2 випадків у хворих на РВВС, яким була виконана операція типу Льюїса та 15 випадків рецидиву після операції типу Льюїса, де проводився менш агресивний курс радіохіміотерапії, хоч і відступали при перетинанні стравоходу традиційні 4 см від верхнього краю пухлини. Отже, виконання субтотальної езофагектомії у контексті розробленого методу комплексного лікування хворих на РВВС є виправданим та більш доречним, ніж виконання операції типу Льюїса.

При оцінці віддалених результатів лікування можна казати, що виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС практично не відрізнялася. Так 1-, 3- та 5- річна виживаність склали (74,23 ± 6,71), (31,01 ± 7,85), (14,69 ± 7,49) % у групі хворих з РВВС та відповідно (79,15 ± 3,05), (21,24 ± 3,41) та (10,03 ± 2,75) % у хворих на РСЧВВС. Ці дані є тотожними з результатами радикального мультимодального лікування хворих на РС в інших світових клініках [85, 148].

Особливо важливим є той встановлений факт, що при зіставленні віддалених результатів радикального (за розробленим методом) та консервативного лікування (РХТ з СВД 60 Гр та внутрішньоартеріальною платиновмісною ПХТ – доведена найбільш ефективна схема консервативного лікування) хворих на РВВС, починаючи з 6 міс. Спостереження, виживаність хворих після радикального лікування була достовірно кращою. До того ж, медіана життя хворих на РВВС після самостійної РХТ склала 9,52 міс. проти 15,2 у радикально пролікованих, а середня тривалість життя (15,08 ± 2,28) міс. проти (23,8 ± 4,04) міс. відповідно. Це доводить той факт, що комплексне лікування за розробленим методом, що включає в себе радикальне оперативне втручання, є вагомою альтернативою традиційній РХТ у цього контингенту хворих.

Цікаво, що при вивченні структури локалізацій рецидиву після радикального лікування за розробленим хворих на РВВС, нами не зафіксовано жодного випадку метастазування у параезофагеальні, парааортальні, паракардіальні, заочеревинні та лімфовузли черевної порожнини та лише

1 випадок метастазування в печінку, причому при лікуванні РСЧВВС така локалізація віддалених метастазів посіла перше місце – більше третини всіх випадків. Отримані результати ми пов'язуємо з особливостями метастазування при різних локалізаціях первинної пухлини у стравоході та більш об'ємною лімфодисекцією вузлів середнього та верхнього середостіння.

Важливо, що при вивченні ризиків смерті та розвитку рецидиву захворювання після радикального лікування залежно від локалізації первинної пухлини, вони є тотожними у кожній з груп спостереження, але мають свої відмінності. Так, у хворих на РВВС, максимальний ризик смерті та ризик розвитку рецидиву виявляються через 12 міс. після проведеного лікування, після чого обидва ризики зменшуються до мінімальних значень, та починають вагомо зростати з 2 половини п'ятого року спостереження. У хворих на рак середньої частини внутрішньогрудного відділу обидва ризики також є максимальними через 12 міс. після лікування, але, незважаючи не деяке зменшення у 18 міс. Спостереження, вони залишаються істотно високими практично до кінця 3 року спостереження. Це спостереження є достатньо важливим та наводить 2 моменти для подальших роздумів, а саме – необхідність використання більш агресивних схем лікування хворих на РСЧВВС (у т. ч. ад'ювантної терапії) , або взагалі більш несприятливий прогноз (більш широке метастазування) при цій локалізації первинної пухлини у стравоході.

Результати стентування у хворих на неоперабельний та ускладнений РС залежно від локалізації первинної пухлини. Значна кількість хворих на РС, у т. ч. РВВС, на момент встановлення діагнозу мають нерезектабельний, занедбаний або ускладнений рак. Так, за даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру України за 2017–2018 рр., 50,2 % первинних хворих на РС охоплено спеціальним лікуванням, причому комбінованим або комплексним охоплено всього 9,8 %, а тільки хірургічним 7,2 %. Багато хворих через конкуруючу супутню патологію, вік та загальний стан є неоперабельними. Якість життя

таких хворих вкрай низька, вони не можуть або зовсім, або більш-менш задовільно харчуватися природним шляхом.

На фоні вираженого синдрому дисфагії наростає кахексія та хворі упродовж декількох місяців гинуть від «голодної смерті». Традиційно таким хворим виконувалося накладення гастро/єюностоми, що по-своєму інвалідизувало хворих та завдавало їм великої психоемоційної травми. Розробка та впровадження у клінічну практику саморозширювальних внутрішньостравохідних стентів дозволило у неоперабельних хворих на РС значно підвищити якість життя та результати виживаності [261].

Після проведеного аналітичного дослідження на власному матеріалі встановлено, що стентування неоперабельних хворих на РВВС та РСЧВВС є виправданим, воно дозволяє хворим продовжити харчування природним щляхом і тим самим значно покращує якість життя хворих, на відміну від накладення стоми. До таких висновків дійшли M. K. Goenka et al. (2014 р.) [224].

Треба вказати, що і стентування і накладення стоми при нормалізації нутритивного статусу пацієнтів та за відсутності проти показів, дозволяють проводити подальшу паліативну терапію таких хворих.

На відміну від накладення стоми, стентування є ефективною методикою усунення стравохідних нориць, а подекуди дозволяє проводити паліативне лікування такого тяжкого контингенту хворих з метою продовження тривалості їх життя. Це є одною з найбільших преференцій стентування хворих на РС, що зазначають і інші дослідники [387]. Привертає увагу те, що у первинних хворих, які були стентовані з приводу нориці, подальшу паліативну терапію вдалося провести лише у 2 хворих на РВВС, тоді як у таких хворих на РСЧВВС подальше лікування провести не вдалося.

Важливим спостереженням є той факт, що хворі на РВВС, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми та подібні хворі на РСЧВВС. До того ж, виживаність хворих на РВВС після стентування не

з приводу нориць була значно кращою, ніж при їх наявності, хоча розбіжності виявилися недостовірними. Все це вказує на високу ефективність стентування хворих на РВВС не з приводу нориць.

Важливим також є той факт, що хворі на РСЧВВС, які були стентовані з приводу нориць, мали такі самі віддалені результати виживаності, як і хворі на РСЧВВС, які були стентовані не з приводу нориць, що підтверджує високу ефективність стентування хворих на РСЧВВС з приводу нориць.

Визначення ролі медико-біологічних прогностичних факторів ERCC1, міРНК-200b та -21 у персоніфікації лікування та подальшого прогнозування перебігу захворювання у хворих на РС. Сучасне лікування онкологічних хворих спрямоване на персоніфікацію та індивідуалізацію лікування. Це є вкрай важливим та навіть необхідним у хворих на РС, враховуючи не тільки важкість перебігу захворювання, але й високу токсичність, травматичність терапії та все ще незадовільні результати лікування. Навіть сучасне мультимодальне лікування не є ефективним у великої частки хворих на РС, вони мають незадовільну відповідь на лікування при явній його токсичності, а результати спостереження цих хворих вказують на відсутність покращення виживаності. Наприклад, за результатами спостережень H. Gao et al. (2019 р.) токсичність 3 ступеня під час РХТ становила 31 % [242].

Треба зазначити, що за бурхливого розвитку таргетної терапії при різних злоякісних новоутвореннях, розробка таргетних підходів при плоскоклітинному РС ще в зародковому стані, існують поодинокі повідомлення про ефективність використання того чи того препарату у досить невеликих групах хворих, що не має доказовості рандомізованих клінічних досліджень [125].

Втім, при РС достатньо активно вивчаються показники різних медико-біологічних маркерів [353]. Після вивчення даних світової літератури (див. розділ 6) нам здалося цікавим вивчити прогностичне значення ERCC1, міРНК200b та міРНК-21.

Нами встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС. Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1

від таких клініко-патологічних особливостей РС як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Важливо, що у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування, рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим порівняно з хворими, які прожили більше 1 року без ознак продовження захворювання. Таким чином, ми розцінюємо підвищення рівня ERCC1 у пухлині РС як прогностично несприятливий фактор. Це узгоджується з дослідженнями, що вказують на кращу виживаність хворих з більш низькою експресією ERCC1 та вказують на необхідність призначення у таких хворих платиновмісної ПХТ у неоад'ювантному режимі [136].

Подібно за показника ERCC1, не виявлено істотних відмінностей показників міРНК-200b та -21 залежно від таких клініко-патологічних особливостей РС як стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Але, аналіз показників експресії міРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на РС, показав наявність тенденції до підвищення їх рівнів у пацієнтів, які прожили більше року. Середні значення міРНК-200b становили (2,87 ± 1,65) у пацієнтів, які померли протягом 1 року та (6,4 ± 2,21) для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники міРНК-21 складали (6,19 ± 2,63) та (9,3 ± 2,14), відповідно. Якщо підвищення рівня міРНК-200b є прогностично сприятливим фактором перебігу РС [136, 285], то, всупереч повідомленням інших науковців, у нашому дослідженні краща виживаність виявилася у хворих також з підвищеним рівнем міРНК-21 [363]. Цікавим виявився той виявлений факт, що суміжна експресія міРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили відповідно до 1 року та більше. Встановлено референтні значення суміжної експресії міРНК-200b та -21, які з високою точністю (від 86,2 до 100,0 %) дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС, тобто, чим вищий рівень експресії обох міРНК у тканині пухлини, тим більш сприятливим є прогноз у пацієнта. Цей встановлений факт є оригінальним, подібного у світовій літературі не виявлено.

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність використання показників експресії ERCC1 та міРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах для прогнозування агресивності перебігу РС.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [4, 16, 30, 51, 52, 56, 59]:

– Кіркілевський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98.

– Безпосередні результати застосування доопераційної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків / Р. І. Фридель, С. І. Кіркілевський, О. А. Супруненко, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький // Клин. онкология. – 2015. – № 2 (18). – С. 4–6.

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

– Современные подходы к лечению рака пищевода / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Л. Зайцев, П. С. Крахмалев, С. Н. Крахмалев, Р. И. Фридель, И. В. Розумейко, А. А. Супруненко // Клин. онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 18–21.

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

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

– Необходимость и выбор неоадьювантной терапии у больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий, С. Л. Зайцев, Р. И. Фридель // Клин. онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 16–19.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове наукове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів та методик комбінованого та комплексного лікування, модифікації оперативних втручань, персоніфікації лікування.

1. При аналізі виживаності 1465 хворих на плоскоклітинний рак стравоходу залежно від локалізації пухлини у стравоході, які отримували лікування у Національному інституті раку, виявлено кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний рак нижньої частки внутрішньогрудного та абдомінального відділів стравоходу як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах (медіана життя 13,02 міс.; середня тривалість 25,0 міс.), а виживаність хворих на рак верхніх відділів (медіана життя 10,62 міс.; середня тривалість 19,5 міс.) та середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу (медіана життя 9,90 міс.; середня тривалість 18,51 міс.) достовірно не розрізнялись. При 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали.

2. Рак стравоходу характеризується слабким прогностичним значенням показників статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини, а прогностичний вплив мають клінічна стадія хвороби (ρ = -0,20) та глибина інвазії пухлини, що найбільш значима у хворих рак верхніх (ρ = -0,12) та середніх (ρ = -0,14) відділів стравоходу. Виявлено істотний вплив на прогноз таких ознак: наявність реґіонарних (ρ = -0,15) та віддалених метастазів (ρ = -0,13), характер лікування (ρ = 0,17). При вивченні прогностичних факторів

за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході.

3. При аналізі результатів консервативного лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу доведено, що радіохіміотерапія достовірно підвищує результати лікування хворих порівняно з самостійною променевою терапією: однорічна виживаність склала відповідно (31,71 ± 2,72) % та (19,22 ± 1,92) %, трирічна – (6,07 ± 1,51) % та (5,35 ± 1,11) %, п'ятирічна – (3,53 ± 1,21) % та (2,98 ± 0,88) %.

4. При консервативному лікуванні хворих на рак верхніх відділів стравоходу найбільш ефективною визнана схема радіохіміотерапії з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною поліхіміотерапією: медіана життя склала 10,28 міс., а середня тривалість (15,08 ± 2,28) міс.

5. При консервативному лікуванні хворих на рак середніх відділів стравоходу найбільш ефективною є схема радіохіміотерапії з сумарною вогнищевою дозою 60 Гр та внутрішньовенною таксановмісною поліхіміотерапією: медіана життя склала 8,10 міс., а середня тривалість (13,52 ± 3,58) міс.

6. Субтотальна езофагектомія за оригінальною методикою є універсальним радикальним оперативним втручанням у хворих на рак верхньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу. Рівень післяопераційної летальності достовірно не відрізняється від такого при радикальному лікуванні хворих на рак середніх відділів стравоходу (9,09 ± 4,38) % порівняно з (5,35 ± 1,65) %. Рівень післяопераційних ускладнень був достовірно вищим (25,00 ± 6,60) порівняно з (14,44 ± 2,58) %, що пов'язано з більшим обсягом та травматичністю розробленої оперативної методики. У хворих на рак верхніх відділів домінуючими були легеневі та серцеві ускладнення, не зареєстровано жодного летального випадку через неспроможність стравохідного анастомозу.

7. Виконання субтотальної езофагектомії дозволило відступати від верхнього краю пухлини при перетинанні стравоходу на 2 см замість традиційних 4 см; у всіх випадках був підтверджений рівень резекції R0.

8. Застосування розробленого методу комплексного лікування у хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу дозволяє істотно підвищити віддалені результати лікування та є вагомою альтернативою традиційній самостійній радіохіміотерапії: медіана життя радикально пролікованих хворих склала 15,2 міс. проти 9,52 міс., а середня тривалість життя відповідно (23,8 ± 4,04) міс. проти (15,08 ± 2,28) міс.

9. Віддалені результати лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу за розробленим методом комплексного лікування є задовільними та тотожними з віддаленими результатами лікування хворих на рак середніх відділів стравоходу. Показники 1-, 3- та 5-річної виживаності у хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу склали (74,23 ± 6,71) %, (31,01 ± 7,85) %, (14,69 ± 7,49) % та відповідно (79,15 ± 3,05) %, (21,24 ± 3,41) % та (10,03 ± 2,75) % у хворих на рак середніх відділів.

10. Безпосередні результати лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із залученням неоад'ювантної радіохіміотерапії з 2 курсами дистанційної променевої терапії та внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною поліхіміотерапією є задовільними та достовірно не відрізняються від результатів лікування хворих на рак середніх відділів стравоходу: повна регресія досягнута у 4,65 % та 3,74 %, часткова – у 32,56 % та 29,94 %, стабілізація у 62,70 % та 64,18 %, прогресування – 0 % та 2,14 %.

11. Хворі на рак верхніх відділів стравоходу, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж стентовані хворі на рак середніх відділів стравоходу: піврічна виживаність відповідно склала (69,92 ± 8,49) порівняно з (49,60 ± 7,10) %, однорічна – (56,18 ± 10,51) проти (20,67 ± 5,80) %, півторарічна – (29,13 ± 19,14) проти (8,27 ± 3,96) % відповідно. Водночас, виживаність хворих на рак верхніх відділів стравоходу після стентування не з приводу нориць була значно

кращою, ніж при їх наявності (піврічна виживаність – (61,94 ± 17,60) %, однорічна – (15,49 ± 14,11) %, півторарічна – 0), хоча на першому півріччі спостереження розбіжності виявилися недостовірними.

12. Підвищення рівня експресії ERCC1 при раку стравоходу є прогностично несприятливим фактором, зареєстрованим у 78,0 % випадків. Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1 від таких клініко-патологічних особливостей раку стравоходу: стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування (191,0 ± 18,6) балів H-Score) порівняно з хворими, які прожили більше 1 року без ознак продовження захворювання (124,4 ± 22,5) балів H-Score). Низька експресія ERCC1 вказує на необхідність призначення хворим платиновмісної поліхіміотерапії у неоад'ювантному режимі.

13. Підвищення рівнів експресії мікроРНК-200b та -21 є прогностично сприятливими факторами. Не виявлено істотних відмінностей показників мікроРНК-200b та -21 залежно від таких клініко-патологічних особливостей РС: стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Але аналіз показників експресії мікроРНК-200b та -21 залежно від тривалості життя хворих на рак стравоходу показав наявність тенденції до підвищення їх рівнів у пацієнтів, які прожили більше року без ознак продовження хвороби після радикального лікування. Середні значення мікроРНК-200b становили (2,87 ± 1,65) балів H-Score у пацієнтів, які померли протягом 1 року, та (6,4 ± 2,21) балів H-Score для пацієнтів, які прожили більше 1 року, а показники мікроРНК-21 складали (6,19 ± 2,63) та (9,3 ± 2,14) балів H-Score відповідно.

14. Суміжна експресія мікроРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили відповідно до 1 року та більше 1 року після радикального лікування. Референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21 з високою вірогідністю дозволяють прогнозувати тривалість життя

у пацієнтів з раком стравоходу, тобто – чим вищий рівень експресії обох мікроРНК у тканині пухлини, тим більш сприятливим є прогноз у пацієнта. При значеннях мікроРНК-21 <5 dCt, незалежно від показників мікроРНК-200b, імовірність смерті до 1 року становить 86,2 %. Пацієнти, показники яких знаходяться в інтервалах мікроРНК-200b >7 мікроРНК-21 >8 dCt та мікроРНК-200b >5 і мікроРНК-21 6–10 dCt характеризуються 100 % виживаністю протягом 1 року.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування хворих на рак стравоходу, зокрема його верхніх відділів, має бути комплексним – з неоад'ювантною радіохіміотерапією та операцією.

2. У хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу, які мають протипокази до оперативного втручання, показана самостійна радіохіміотерапія: при раку верхніх відділів рекомендується проводити 2 курси дистанційної променевої терапії з разовою вогнищевою дозою 2 Гр та сумарною вогнищевою дозою 30 Гр кожний у поєднанні з внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною поліхіміотерапією; при раку середніх відділів рекомендується проводити 2 курси дистанційної променевої терапії з разовою вогнищевою дозою 2 Гр та сумарною вогнищевою дозою 30 Гр кожний (перерва 2–3 тижні) у поєднанні з внутрішньовенною таксановмісною поліхіміотерапією.

3. У хворих на нерезектабельний чи ускладнений рак верхніх та середніх відділів стравоходу з вираженим синдромом дисфагії або наявністю стравохідних нориць показано встановлення внутрішньостравохідних саморозширюваних стентів, за неможливості – накладення нутритивної стоми. Після встановлення стентів або накладення стоми подальшу стратегію лікування хворого бажано визначати із залученням мультидисциплінарної комісії.

4. У хворих на резектабельний рак верхньогрудного відділу стравоходу показане лікування з неоад'ювантною радіохіміотерапією та операцією в обсязі субтотальної езофагектомії.

5. При проведенні неоад'ювантної радіохіміотерапії у хворих на рак верхніх відділів стравоходу рекомендується проводити 2 курси дистанційної променевої терапії з разовою вогнищевою дозою 2 Гр та сумарною вогнищевою дозою 30 Гр кожний у поєднанні з внутрішньоартеріальною (селективною) платиновмісною поліхіміотерапією.

6. Через 3–4 тижні після проведення неоад'ювантної радіохіміотерапії хворим на рак верхніх відділів стравоходу рекомендоване оперативне втручання в обсязі субтотальної езофагектомії. Після виконання діагностичної правобічної торакотомії та оцінки резектабельності пухлинного процесу з верхньосерединної лапаротомії виконується мобілізація шлунка для реконструкції стравоходу з одночасним накладенням нутритивної гастростоми. Під час реторакотомії стравохід з пухлиною видаляється з перетинанням стравоходу від 2 см вище проксимального краю пухлини. Стравохідно-шлунковий анастомоз накладається за допомогою циркулярного зшивального дворядного апарата через усі шари стінки органів. Місце анастомозу дренується з лівобічної цервікотомії.

7. У хворих на рак стравоходу на початку лікування рекомендоване вивчення рівнів експресії ERCC1, мікроРНК-200b та мікроРНК-21 у якості предикативних та медико-біологічних маркерів:

– при низькому рівні експресії ERCC1 прогноз лікування є сприятливим, таким хворим рекомендоване застосування платиновмісних схем поліхіміотерапії;

– при високому рівні експресії мікроРНК-200b та -21 прогноз лікування є сприятливим, таким хворим рекомендоване сучасне комбіноване та комплексне лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андросов П. И. Сосудистое соустье как метод добавочного кровоснабжения кишки при создании искусственного пищевода / П. И. Андросов // Хирургия. – 1952. – № 2 – С. 15–22.

2. Аникин В. А. Хирургическое лечение рака пищевода за рубежом / В.А. Аникин, А.И. Беневский // Хирургия. – 1996. – № 6. – С. 98–102.

3. Арапов Д. А. Резекция пищевода по поводу ракового поражения с последующей антеторакальной пластикой / Д. А. Арапов // Вестн. хирургии. – 1952. – № 2 – С. 65.

4. Безпосередні результати застосування доопераційної хіміопроменевої терапії з внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків / Р. І. Фридель, С. І. Кіркілевський, О. А. Супруненко [та ін.] // Клин. онкология. – 2015. – № 2 (18). – С. 4–6.

5. Брайцев В.Р. Опыт пластического образования искусственного пищевода из кожи / В.Р. Брайцев // Новая хирургия. – 1928. – Т. 7, № 8. – С. 251–281.

6. Бурдюков М. С. Стентирование стенотических стриктур верхних отделов желудочно-кишечного тракта / М. С. Бурдюков, И. Н. Юричев, А. М. Нечипай // Сборник тезисов 13-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, 22–24 апреля 2009 г. – М., 2009. – С. 63–64.

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

8. Возможность повышения эффективности полихимиотерапии при местно-распространенном раке желудка кардиоэзофагеальной зоны / П. С. Крахмалев, С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул [и др.] // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 409–413.

9. Гальперн Я.О. К вопросу о пластике пищевода / Я.О. Гальперн // Хирургия. – 1913. – № 33. – С. 115–120.

10. Ганул В. Л. Рак пищевода : руководство для онкологов и хирургов / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский. – Киев : Книга Плюс, 2003. – 200 с.

11. Ганул В. Л. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком пищевода и кардиоэзофагеальным раком : автореф. дис. … д-ра мед. наук : спец. 14.00.14 «Онкология» / Ганул В. Л. – Москва, 1982. – 32 с.

12. Герцен А. П. Случай доброкачественного сужения пищевода, оперированного по видоизмененному способу Ру / А. П. Герцен // Труды VII съезда Российских хирургов. – СПб., 1908. – С. 210–213.

13. Добромыслов В.Д. Случай иссечения куска из пищевода, в грудном его отделе, по чрезлегочноплевному способу (Предварительное сообщение) / В. Д. Добромыслов // Врач. – 1900. – Т. 21, № 28. – С. 846–849.

14. Егиев В.Л. Волшебный мир сшивающих аппаратов / В.Л. Егиев. – Москва : Центр, 1995. – 176 с.

15. Казанский В.И. Хирургия рака пищевода / В.И. Казанский. – Москва : Медицина, 1973. – 344 с.

16. Кіркілевський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98.

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

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

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

20. Комбинированный торакоабдоминальный доступ – метод выбора при операциях по поводу рака желудка с распространением на пищевод / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, Ю. Н. Кондрацкий, [и др.] // Клин. онкология. – 2013. – № 1 (9). – С. 6–9.

21. Комплексне лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель, Ю. О. Жуков // Онкология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 327–332.

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

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

24. Мамонтов А. С. Комбинированное лечение рака пищевода / А. С. Мамонтов // Практ. онкология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 76–82.

25. Маслов В. И. Методика наложения инвагинационных пищеводно-кишечных и пищеводно-желудочных анастомозов / В. И. Маслов // Хирургия. – 2002. – № 2. – С. 14–16.

26. Мельников С. А. Способ формирования арефлюксного жомно-клапанного эзофагогастроанастомоза при проксимальной резекции желудка (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. … канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / Мельников С. А. – Томск, 2003. – 18 с.

27. Методика проведення внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку стравоходу / С. І. Кіркілевський, Р. І. Фридель, О. А. Супруненко [та ін.] // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 55–65.

28. Методика формирования желудочного трансплантата для эзофагопластики / Б. И. Мирошников, М. М. Лабазанов, К. В. Павелец, Э. А. Каливо // Вестн. хирургии. – 1995. –№ 2. – С. 24–28.

29. Насилов И.И. Эзофаготомия и иссечение пищевода внутри груди (Oesophagotomia et resectio oesophagi endothoracica) / И.И. Насилов // Врач. 1888. – Т. 9. № 25. – С. – 481–482.

30. Необходимость и выбор неоадьювантной терапии у больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев [и др.] // Клин. онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 16–19.

31. Новые подходы в лечении больных со злокачественными новообразованиями органов грудной полости / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, А. В. Ганул [и др.] // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 1 (спец. вып.). – С. 18–24.

32. Одномоментная чресплевральная или трансмедиастинальная эзофагопластика при резекции пищевода по поводу рака / Н. Н.Симонов, Е. П.Рыбин В. Г.Ухваткин [и др.] // Вестн. хирург. им. Грекова. – 1996. – Т. 155, № 6. – С. 14–16.

33. Онкологія: підручник / Г. В. Бондар, А. І. Шевченко, І. Й. Галайчук, Ю. В. Думанський [та ін.]. – 2-е вид. – Київ : Медицина, 2019. – 520 с.

34. Опыт лечения рака шейного отдела пищевода / Б. С. Полинкевич, Л. С. Белянский, А. А. Пустовит, А. А. Калашников // Харківська хірургічна школа. – 2011. – Т.47, № 2. – С. 25–27.

35. Пат. 124379 Україна, МПК (2018.01) A 61 K 49/06, A 61 K 51/00, A 61 P 35/00, A 61 N 5/00, A 61 B 17/00. Спосіб комплексного лікування хворих при раку верхньогрудного відділу стравоходу / Кіркілевський С. І., Крахмальов П. С., Кондрацький Ю. М., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201709520 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 10.04.2018. – Бюл. 7.

36. Пат. 124380 Україна, МПК (2018.01) A 61 B 17/00, A 61 M 27/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу / Кіркілевський С. І., Крахмальов П. С., Кондрацький Ю. М., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201709521 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 10.04.2018. – Бюл. 7.

37. Пат. 67346 Україна, МПК (2014.01) A 61 M 5/00. Спосіб лікування раку стравоходу / Кіркілевський С. І., Крахмальов П. С., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201311715 ; заявл. 04.10.2013 ; опубл. 25.02.2014. – Бюл. 4.

38. Пат. на винахід 84805 Україна, МПК (2006) A 61M 29/00, A 61 M 27/00, A 61 M 25/00. Пристрій для установки стенту, що саморозширюється / Кіркілевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чорнобай Т. М. ; Інститут онкології АМН України. – № a200706025; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 25.11.2008. – Бюл. 22.

39. Пат. на винахід 85305 Україна, МПК (2006) A 61M 25/00, A 61 M 27/00, A 61 M 29/00. Пристрій для видалення дротяних стентів, що саморозширюються / Кіркілевський С. І., Кондрацький Ю. М., Козачук О. М., Крахмальов П. С., Лукашенко А. В., Чорнобай Т. М. ; Національний інститут раку. – № a200706028 ; заявл. 31.05.2007 ; опубл. 12.01.2009. – Бюл. 1.

40. Петерсон Б. Е. Гастрэктомии, резекции кардии и резекции пищевода с аппаратом ПКС-25 / Б. Е. Петерсон // Хирургия. – 1965. –№ 6. – С. 64–69.

41. Предоперационная химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков у пациентов с раком внутригрудного отдела пищевода / С. И. Киркилевский, Р. И. Фридель. П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий // Евразийский онкол. журн. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 33–41.

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

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

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

45. Рак в Україні, 2018–2019 Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – 2020. – № 21. – 145 с.

46. Результати застосування неоад'ювантної хіміопроменевої терапії із внутрішньоартеріальним введенням цитостатиків хворим на рак стравоходу / С. І. Кіркілевський, Р. І. Фридель, Ю. М. Кондрацький, П. С. Крахмальов // Вісник наукових досліджень. – 2016. – № 4. – С. 41–44.

47. Результати хірургічного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький [та ін.] // Онкология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 238–244.

48. Результаты одномоментной резекции и пластики пищевода с внеполостным анастомозом на шее при раке грудного отдела пищевода / В. И. Чиссов, А. С. Мамонтов, В. М. Кухаренко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1991. – № 1. – С. 43–47.

49. Розанов Б.С. Операции на грудном отделе пищевода по поводу рака / Б.С. Розанов // Вопр. грудн. хирургии. – 1949. – № 3. – С. 212–217.

50. Савиных А.Г. Радикальное лечение рака кардии и нижнего отдела пищевода // Труды XXIV Всесоюз. съезда хирургов. Харьков, 25–31 октября 1938 г. – М. ; Л. : Мед-гиз, 1939. – С. 516–519.

51. Современные подходы к лечению больных раком пищевода / В. Л. Ганул, С. И. Киркилевский, С. Н. Крахмалев [и др.] // Архив клин. и эксперим. медицины. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 6–10.

52. Современные подходы к лечению рака пищевода / Ю. Н. Кондрацкий, С. И. Киркилевский, С. Л. Зайцев [и др.] // Клин. онкология. – 2014. – № 3 (15). – С. 18–21.

53. Стентирование пищевода / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук [и др.] // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 700–716.

54. Стентирование пищевода при дисфагии, пищеводных свищах / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, А. М. Козачук [и др.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2007. – Т. 16, кн. 4. – С. 149–158.

55. Стилиди И. С. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода / И. С. Стилиди, М. Ю. Бохян, М. Д. Тер-Ованесов // Практ. онкол. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 70–75.

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

57. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков / В.Ю. Урбах. – Москва : Из-во Академии наук СССР, 1963. – 324 с.

58. Филин В. И. Восстановительная хирургия пищевода / В. И. Филин, В. И. Попов. – Ленинград : Медицина, 1965. – 311 с.

59. Хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями пищевода / С. И. Киркилевский, П. С. Крахмалев, Ю. Н. Кондрацкий [и др.] // Клин. онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 24–30.

60. Шамов В. Н. Новый принцип использования кишечной петли для антеторакальной эзофагопластики / В. Н. Шамов // Новый хир. архив. – 1926. – Т. 9, № 1–2. – С. 140–150.

61. Шунтирующая пластика пищевода – эффективный способ устранения дисфагии у больных с нерезектабельным раком дистальных отделов пищевода и желудка с переходом на пищевод / С. И. Киркилевский, В. Л. Ганул, Ю. Н. Кондрацкий [и др.] // Онкология. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 120–124.

62. Экспрессионый анализ микроРНК для диагностики и прогноза рака молочной железы / Н.И. Поспехова, С.В. Поярков, Е.Г. Зенит-Журавлёва [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 90–97.

63. Экстирпация грудного отдела пищевода с использованием левостороннего торакоабдоминального и шейного доступов / В. А. Аникин, К. Макманус, К. Луори, Д. Макгвиган // Хирургия. – 1998. –№ 11. – С. 22–24.

64. Эндоскопическая коррекция поздних осложнений стентирования самораспрaвляющимися эндопротезами при бластоматозных поражениях пищевода, кардии и пищеводных анастомозов / Э. А. Годжелло, М. В. Хрусталёва, Ю. И. Галлингер, В. Б. Пермяков // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 158–159.

65. Юдин С. С. Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода / С. С. Юдин. – Москва : Медгиз, 1954. – 270 с.

66. Юдин С. С. Этюды желудочной хирургии / С. С. Юдин. – Москва : Медгиз, 1955. – 262 с.

67. Янкин А. В. Рак пищевода: от статистики к диагностике / А. В. Янкин. // Практ. онкология. – 2003. – Т.4, № 2. – С. 61–65.

68. 3D-printed flexible polymer stents for potential applications in inoperable esophageal malignancies / M. Lin, N. Firoozi, C. T. Tsai [et al.] // Acta Biomater. – 2019. – V. 83. – P. 119–129.

69. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research / X. Pouliquen, H. Levard, J. M. Hay [et al.] // Ann. Surg. – 1996. – V. 223, № 2. – P. 127–133.

70. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma / T. N. Walsh, N. Noonan, D. Hollywood [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – V. 335, № 7. – P. 462–467.

71. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma / J. A. Chan, L. S. Blaszkowsky, P. C. Enzinger [et al.] // Ann. Oncol. – 2011. – V. 22, № 6. – P. 1367–1373.

72. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer / J. A. Ajani, L. Xiao, J. A. Roth [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – V. 24, № 11. – P. 2844–2849.

73. A phase II study of perioperative concurrent chemotherapy, gefitinib, and hyperfractionated radiation followed by maintenance gefitinib in locoregionally advanced esophagus and gastroesophageal junction cancer / C. P. Rodriguez, D. J. Adelstein, T. W. Rice [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2010. – V. 5, № 2. – P. 229–235.

74. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer / K. Muro, T. Hamaguchi, A. Ohtsu [et al.] // Ann. Oncol. – 2004. – V. 15, № 6. – P. 955–959.

75. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708) / H. Kato, A. Sato, H. Fukuda [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 39, № 10. – P. 638–643.

76. A phase II trial of preoperative combined-modality therapy for localized esophageal carcinoma: initial results / M. S. Bains, A. Stojadinovic, B. Minsky [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – V. 124, № 2. – P. 270–277.

77. A pilot study of nimotuzumab combined with cisplatin and 5-FU in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma / Y. Ling, J. Chen, M. Tao [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2012. – V. 4, № 1. – P. 58–62.

78. A prospective randomized study comparing stapled with handsewn oesophagogastric anastomoses / S. R. Craig, W. S. Walker, E. W. Cameron, A. J. Wightman // J R Coll Surg Edinb. – 1996. – V. 41, № 1. – P. 17–19.

79. A qualitative synthesis of the evidence behind elective lymph node irradiation in oesophageal cancer / L. Van De Voorde, R. T. Larue, M. Pijls [et al.] // Radiother Oncol. – 2014. – V. 113, № 2. – P. 166–174.

80. A randomized controlled Phase III trial comparing 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil (2-weekly DCF) with cisplatin plus fluorouracil (CF) in patients with metastatic or recurrent esophageal cancer: rationale, design and methods of Japan Clinical Oncology Group study JCOG1314 (MIRACLE study) / K. Kataoka, T. Tsushima, J. Mizusawa [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2015. – V. 45, № 5. – P. 494–498.

81. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia / M. Conio, A. Repici, G. Battaglia [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – V. 102, № 12. – P. 2667–2677.

82. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) / N. Ando, H. Kato, H. Igaki [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – V. 19, № 1. – P. 68–74.

83. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study / N. Ando, T. Iizuka, T. Kakegawa [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – V. 114, № 2. – P. 205–209.

84. Active surveillance in clinically complete responders after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer / B. J. Noordman, B. P. L. Wijnhoven, S. M. Lagarde [et al.] // Dis. Esophagus. – 2017. – V. 30, № 12. – P. 1–8.

85. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus / J. A. Ajani, D. H. Ilson, K. Daugherty [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – V. 86, № 14. – P. 1086–1091.

86. Adjuvant chemotherapy versus surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials and nonrandomized studies / S. S. Zhang, H. Yang, X. Xie [et al.] // Dis. Esophagus. – 2014. – V. 27, № 6. – P. 574–584.

87. Aggressive concurrent chemoradiotherapy and surgical resection for proximal esophageal squamous cell carcinoma / D. J. Adelstein, T. W. Rice, M. Tefft [et al.] // Cancer. – 1994. – V. 74, № 6. – P. 1680–1685.

88. AJCC Cancer Staging Manual / M. B. Amin, S. B. Edge, F. L. Greene [et al.]. – 8th ed. – New York : Springer, 2017.

89. Alcohol consumption and the risks of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus / N. Pandeya, G. Williams, A. C. Green [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – V. 136, № 4. – P. 1215–1224, e1211–1212.

90. Altorki N. K. Occult cervical nodal metastasis in esophageal cancer: preliminary results of three-field lymphadenectomy / N. K. Altorki, D. B. Skinner // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – V. 113, № 3. – P. 540–544.

91. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA / L. E. Gaspar, S. Nag, A. Herskovic [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – V. 38, № 1. – P. 127–132.

92. Analysis of lymph node metastases in early esophageal carcinoma and treatment regimens / L. Li, S. Y. Liu, K. S. Zhu [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2009. – V. 31, № 3. – P. 226–229.

93. Analysis of results of surgery performed over a 20-year period on 500 patients with cancer of the thoracic esophagus / S. Abo, M. Kitamura, M. Hashimoto [et al.] // Surg. Today. – 1996. – V. 26, № 2. – P. 77–82.

94. Aneuploidy and overexpression of Ki67 and p53 as markers for neoplastic progression in Barrett's esophagus: a case-control study / M. Sikkema, M. Kerkhof, E. W. Steyerberg [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – V. 104, № 11. – P. 2673–2680.

95. Anti-CDC25B autoantibody predicts poor prognosis in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma / J. Dong, B. H. Zeng, L. H. Xu [et al.] // J. Transl. Med. – 2010. – V. 8, № – P. 81.

96. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab inhibits EGFR/HER-2 heterodimerization and activation / D. Patel, R. Bassi, A. Hooper [et al.] // Int. J. Oncol. – 2009. – V. 34, № 1. – P. 25–32.

97. Archibald S. Pharyngo-cervical esophageal reconstruction / S. Archibald, J. E. Young, A. Thoma // Clin. Plast. Surg. – 2005. – V. 32, № 3. – P. 339–346.

98. Ariyan S. The pectoralis major for single-stage reconstruction of the difficult wounds of the orbit and pharyngoesophagus / S. Ariyan // Plast. Reconstr. Surg. – 1983. – V. 72, № 4. – P. 468–477.

99. Bains M. S. Complications of abdominal right-thoracic (Ivor Lewis) esophagectomy / M. S. Bains // Chest Surg. Clin. N. Am. – 1997. – V. 7, № 3. – P. 587–598.

100. Bardini R. Therapeutic options for cancer of the hypopharynx and cervical oesophagus / R. Bardini, A. Ruol, A. Peracchia // Ann Chir Gynaecol. – 1995. – V. 84, № 2. – P. 202–207.

101. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry / P. V. Kaye, S. A. Haider, M. Ilyas [et al.] // Histopathology. – 2009. – V. 54, № 6. – P. 699–712.

102. Belkhiri A. Advances in targeted therapies and new promising targets in esophageal cancer / A. Belkhiri, W. El-Rifai // Oncotarget. – 2015. – V. 6, № 3. – P. 1348–1358.

103. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy / D. E. Low, M. K. Kuppusamy, D. Alderson [et al.] // Ann. Surg. – 2019. – V. 269, № 2. – P. 291–298.

104. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms / D. M. Richman, S. H. Tirumani, J. L. Hornick [et al.] // Abdom. Radiol (NY). – 2017. – V. 42, № 1. – P. 124–140.

105. Biodegradable stents for the treatment of refractory or recurrent benign esophageal stenosis / I. Imaz-Iglesia, S. Garcia-Perez, A. Nachtnebel [et al.] // Expert. Rev. Med. Devices. – 2016. – V. 13, № 6. – P. 583–599.

106. Bircher E. Ein Beitrag zur plastischen Bildung eines neuen Oesophagus / E. Bircher // Zentralbl Chir. – 1907. – V. 34. – P. 1479–1482.

107. Brown L. M. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age / L. M. Brown, S. S. Devesa, W. H. Chow // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – V. 100, № 16. – P. 1184–1187.

108. Cahow C. E. Gastric pull-up reconstruction for pharyngo-laryngo-esophagectomy / C. E. Cahow, C. T. Sasaki // Arch. Surg. – 1994. – V. 129, № 4. – P. 425–429; discussion 429–430.

109. Cancer genetics / B. A. Ponder // Nature. – 2001. – V. 411, № 6835. – P. 336–341.

110. Carcinoma of the cervical esophagus: diagnosis, management, and results / D. J. Lee, A. Harris, A. Gillette [et al.] // South Med J. – 1984. – V. 77, № 11. – P. 1365–1367.

111. Carcinoma of the hypopharynx and the cervical oesophagus: a surgical challenge / T. Bottger, P. Bumb, P. Dutkowski [et al.] // Eur. J. Surg. – 1999. – V. 165, № 10. – P. 940–946.

112. Causes of peri-operative mortality in patients with esophageal cancer treated surgically (personal material) / A. Kozlowski, M. Drozdz, M. Pardela [et al.] // Wiad Lek. – 1997. – V. 50. – Suppl. 1 (pt. 1). – P. 355–358.

113. c-erbB-2 oncoprotein expression related to chemoradioresistance in esophageal squamous cell carcinoma / M. Akamatsu, T. Matsumoto, K. Oka [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – V. 57, № 5. – P. 1323–1327.

114. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis / B. Walther, J. Johansson, F. Johnsson [et al.] // Ann. Surg. – 2003. – V. 238, № 6. – P. 803–812.

115. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis / S. S. Biere, K. W. Maas, M. A. Cuesta, D. L. van der Peet // Dig. Surg. – 2011. – V. 28, № 1. – P. 29–35.

116. Cervical or thoracic anastomosis for esophagectomy for carcinoma / V. M. Chasseray, G. K. Kiroff, J. L. Buard, B. Launois // Surg. Gynecol. Obstet. – 1989. – V. 169, № 1. – P. 55–62.

117. Cervicothoracic approach for total mesoesophageal dissection in cancer of the thoracic esophagus / T. Matsubara, M. Ueda, N. Nagao [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – V. 187, № 3. – P. 238–245.

118. Cervico-thoracic tumors resection through transmanubrial osteomuscular sparing approach / L. Spaggiari, L. Calabrese, G. Gioacchino, U. Pastorino // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – V. 16, № 5. – P. 564–567.

119. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie / S. Lorenzen, T. Schuster, R. Porschen [et al.] // Ann. Oncol. – 2009. – V. 20, № 10. – P. 1667–1673.

120. Chan D. S. Systematic review and meta-analysis of the influence of HER2 expression and amplification in operable oesophageal cancer / D. S. Chan, C. P. Twine, W. G. Lewis // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – V. 16, № 10. – P. 1821–1829.

121. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 / L. Bedenne, P. Michel, O. Bouche [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25, № 10. – P. 1160–1168.

122. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus / M. Stahl, M. Stuschke, N. Lehmann [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 23, № 10. – P. 2310–2317.

123. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus / J. F. Bosset, M. Gignoux, J. P. Triboulet [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 337, № 3. – P. 161–167.

124. 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, M. D. Guo, A. Herskovic [et al.] // JAMA. – 1999. – V. 281, № 17. – P. 1623–1627.

125. Chemotherapy and novel targeted therapies for operable esophageal and gastroesophageal junctional cancer / T. van den Ende, E. Smyth, Mccm Hulshof, H. W. M. van Laarhoven // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2018. – V. 36–37. – P. 45–52.

126. 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. – V. 339, № 27. – P. 1979–1984.

127. Cheng J. Surgical treatment of gastric cardia cancer with fundoplication--a report of 193 cases / J. Cheng, W. Wang, Z. Gao // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 1995. – V. 17, № 6. – P. 444–446.

128. Christophe L. Esophageal fistula in a right extrapleural pneumothorax; subcutaneous esophagoplasty with a section of the transverse colon / L. Christophe // Acta Chir. Belg. – 1951. – V. 50, № 3. – P. 127–131.

129. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer / B. N. Ruppert, J. M. Watkins, K. Shirai [et al.] // Am. J. . Clin. Oncol. – 2010. – V. 33, № 4. – P. 346–352.

130. Clinical application of supraclavicular flap for head and neck reconstruction / Y. Li, Z. Zhao, D. Wu [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2019. – V. 276, № 8. – P. 2319–2324.

131. Clinical Assessment of Reconstruction Involving Gastric Pull-Up Combined with Free Jejunal Graft After Total Pharyngolaryngoesophagectomy / H. Miyata, K. Sugimura, M. Motoori [et al.] // World J. Surg. – 2017. – V. 41, № 9. – P. 2329–2336.

132. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy / P. Zhang, M. Xi, L. Zhao [et al.] // Radiother. Oncol. – 2015. – V. 116, № 2. – P. 257–261.

133. Clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for gastrointestinal neoplasms: a systematic review / V. Verma, S. H. Lin, C. B. Simone, M. P. Mehta // J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – V. 7, № 4. – P. 644–664.

134. Clinical outcomes following self-expanding metal stent placement for esophageal salvage / D. H. Liang, E. Hwang, L. M. Meisenbach [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – V. 154, № 3. – P. 1145–1150.

135. Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer / J. A. Ajani, A. M. Correa, W. L. Hofstetter [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. – V. 23, № 10. – P. 2638–2642.

136. Clinical research of individualized therapy in advanced esophageal cancer based on the ERCC1 C8092A genotype / Y. W. Yao, Y. F. He, X. H. Han [et al.] // Oncol. Lett. – 2018. – V. 16, № 2. – P. 2539–2548.

137. Clinical significance of the reduced expression of G protein gamma 7 (GNG7) in oesophageal cancer / M. Ohta, K. Mimori, Y. Fukuyoshi [et al.] // Br. J. Cancer. – 2008. – V. 98, № 2. – P. 410–417.

138. Collard J. M. Lymph node excision in cancer of the esophagus / J. M. Collard // Ann. Chir. – 1996. – V. 50, № 2. – P. 121–129.

139. 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. – V. 326, № 24. – P. 1593–1598.

140. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis) / B. Bagaria, S. Sood, R. Sharma, S. Lalwani // Cancer Biol. Med. – 2013. – V. 10, № 3. – P. 148–157.

141. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma / W. H. Fu, L. H. Wang, Z. M. Zhou [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – V. 10, № 8. – P. 1098–1102.

142. Comparison of free jejunal graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma / Z. Ferahkose, A. Bedirli, M. Kerem [et al.] // Dis. Esophagus. – 2008. – V. 21, № 4. – P. 340–345.

143. Comparison of hand-sewn and stapled esophagogastric anastomosis after esophageal resection for cancer: a prospective randomized controlled trial / S. Law, M. Fok, K. M. Chu, J. Wong // Ann Surg. – 1997. – V. 226, № 2. – P. 169–173.

144. Comparison of robot-assisted esophagectomy and thoracoscopic esophagectomy in esophageal squamous cell carcinoma / S. Park, Y. Hwang, H. J. Lee [et al.] // J Thorac Dis. – 2016. – V. 8, № 10. – P. 2853–2861.

145. Complication following gastric pull-up reconstruction for advanced hypopharyngeal or cervical esophageal carcinoma: a 20-year review in a Chinese institute / H. Shuangba, S. Jingwu, W. Yinfeng [et al.] // Am. J. Otolaryngol. – 2011. – V. 32, № 4. – P. 275–278.

146. Comprehensive analysis of the functional microRNA-mRNA regulatory network identifies miRNA signatures associated with glioma malignant progression / Y. Li, J. Xu, H. Chen [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2013. – V. 41, № 22. – P. e203.

147. Computed tomography-based distribution of involved lymph nodes in patients with upper esophageal cancer / M. Li, Y. Liu, L. Xu [et al.] // Curr. Oncol. – 2015. – V. 22, № 3. – P. e178–182.

148. Concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for patients with esophageal cancer: a meta-analysis based on random clinical trials / B. Liu, Y. Bo, K. Wang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – V. 8, № 12. – P. 20410–20417.

149. Corley D. A. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database / D. A. Corley, P. A. Buffler // Int. J. Epidemiol. – 2001. – V. 30, № 6. – P. 1415–1425.

150. Crosstalk between Long Noncoding RNAs and MicroRNAs in Health and Disease / A. S. Bayoumi, A. Sayed, Z. Broskova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – V. 17, № 3. – P. 356.

151. Csikos M. Different techniques for creating oesophageal anastomoses. A historical review and personal experience / M. Csikos, G. Baradnay // Acta Chir Hung. – 1997. – V. 36, № 1–4. – P. 57–58.

152. CUL2 and STK11 as novel response-predictive genes for neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer / R. Metzger, L. Heukamp, U. Drebber [et al.] // Pharmacogenomics. – 2010. – V. 11, № 8. – P. 1105–1113.

153. Current management of cervical esophageal cancer / D. K. Tong, S. Law, D. L. Kwong [et al.] // World J. Surg. – 2011. – V. 35, № 3. – P. 600–607.

154. Cyclin-dependent kinase-2 as a target for cancer therapy: progress in the development of CDK2 inhibitors as anti-cancer agents / T. A. Chohan, H. Qian, Y. Pan, J. Z. Chen // Curr. Med. Chem. – 2015. – V. 22, № 2. – P. 237–263.

155. Davis W. Progress in Chemotherapy of Cancer / W. Davis, L. F. Larionov // Bull. World Health Organ. – 1964. – V. 30. – P. 327–341.

156. Decreased Incidence of Postoperative Delirium in Robot-assisted Thoracoscopic Esophagectomy Compared With Open Transthoracic Esophagectomy / D. M. Jeong, J. A. Kim, H. J. Ahn [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. – 2016. – V. 26, № 6. – P. 516–522.

157. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma / Q. Q. Li, M. Z. Liu, Y. H. Hu [et al.] // Dis. Esophagus. – 2010. – V. 23, № 3. – P. 253–259.

158. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: A phase II study / E. V. Meerten, C. van Rij, M. E. Tesselaar [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 28, № 15. – P. e14508.

159. Delayed complications after esophageal stent placement for treatment of malignant esophageal obstructions and esophagorespiratory fistulas / M. Q. Wang, D. Y. Sze, Z. P. Wang [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2001. – V. 12, № 4. – P. 465–474.

160. Direct-vision stenting: the way forward for malignant oesophageal obstruction / O. I. Rathore, A. Coss, S. E. Patchett, H. E. Mulcahy // Endoscopy. – 2006. – V. 38, № 4. – P. 382–384.

161. Discovery of deregulation of zinc homeostasis and its associated genes in esophageal squamous cell carcinoma using cDNA microarray / A. Kumar, T. Chatopadhyay, M. Raziuddin, R. Ralhan // Int. J. Cancer. – 2007. – V. 120, № 2. – P. 230–242.

162. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy / K. A. Olaussen, A. Dunant, P. Fouret [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 355, № 10. – P. 983–991.

163. Docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemoradiotherapy for patients with cervical esophageal cancer: a single-center retrospective study / M. Sakai, M. Sohda, H. Saito [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2019. – V. 83, № 6. – P. 1121–1126.

164. Domper Arnal M. J. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries / M. J. Domper Arnal, A. Ferrandez Arenas, A. Lanas Arbeloa // World J. Gastroenterol. – 2015. – V. 21, № 26. – P. 7933–7943.

165. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy / Z. Zhang, Z. Liao, J. Jin [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – V. 61, № 3. – P. 656–664.

166. Dose-volume modeling of the risk of postoperative pulmonary complications among esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery / S. L. Tucker, H. H. Liu, S. Wang [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – V. 66, № 3. – P. 754–761.

167. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus / L. Fenkell, I. Kaminsky, S. Breen [et al.] // Radiother. Oncol. – 2008. – V. 89, № 3. – P. 287–291.

168. Down-regulation of miR-27a might reverse multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma / H. Zhang, M. Li, Y. Han [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2010. – V. 55, № 9. – P. 2545–2551.

169. Downregulation of TS, DPD, ERCC1, GST-Pi, EGFR, and HER2 gene expression after neoadjuvant three-modality treatment in patients with esophageal cancer / S. Schneider, K. Uchida, J. Brabender [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – V. 200, № 3. – P. 336–344.

170. Drug-eluting/biodegradable stents / Asge Technology Committee, J. L. Tokar, S. Banerjee [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2011. – V. 74, № 5. – P. 954–958.

171. Effect of a paclitaxel-eluting metallic stent on rabbit esophagus / Y. Zhang, Y. Gao, J. Chen [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2016. – V. 12, № 5. – P. 2928–2936.

172. Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival / S. H. Huang, G. Lockwood, J. Brierley [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – V. 71, № 3. – P. 735–740.

173. Effectiveness of open versus antireflux stents for palliation of distal esophageal carcinoma and prevention of symptomatic gastroesophageal reflux / H. U. Laasch, A. Marriott, L. Wilbraham [et al.] // Radiology. – 2002. – V. 225, № 2. – P. 359–365.

174. 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. – V. 17. – P. 24–31.

175. Efficacy analysis of simplified intensity-modulated radiotherapy with high or conventional dose and concurrent chemotherapy for patients with neck and upper thoracic esophageal carcinoma / W. G. Zhu, K. Zhou, C. H. Yu [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – V. 13, № 3. – P. 803–807.

176. Efficacy and Safety of Fully Covered Self-Expanding Metal Stents for Malignant Esophageal Obstruction / H. So, J. Y. Ahn, S. Han [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2018. – V. 63, № 1. – P. 234–241.

177. Efficient automated assessment of genetic abnormalities detected by fluorescence in situ hybridization on brush cytology in a Barrett esophagus surveillance population / A. M. Rygiel, J. W. van Baal, F. Milano [et al.] // Cancer. – 2007. – V. 109, № 10. – P. 1980–1988.

178. Emerging technologies for assessing HER2 amplification / F. Penault-Llorca, M. Bilous, M. Dowsett [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2009. – V. 132, № 4. – P. 539–548.

179. Endo M. Operative procedures of T1 cancer of the lower thoracic esophagus / M. Endo, T. Kawano, K. Nagai // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 1997. – V. 98, № 9. – P. 737–741.

180. Endovascular Metal Devices for the Treatment of Cerebrovascular Diseases / Y. Zhu, H. Zhang, Y. Zhang [et al.] // Adv. Mater. – 2019. – V. 31, № 8. – P. e1805452.

181. End-to-end anastomosis after segmental esophagectomy for early stage cervical esophageal carcinoma / Z. Cao, Q. Ye, X. Qian [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2013. – V. 95, № 5. – P. 1815–1817.

182. End-to-side and end-to-end anastomoses give similar results in cervical oesophagogastrostomy / J. P. Pierie, P. W. De Graaf, H. Poen [et al.] // Eur. J. Surg. – 1995. – V. 161, № 12. – P. 893–896.

183. Engineering Stent Based Delivery System for Esophageal Cancer Using Docetaxel / S. Garg, M. Shaikh, N. R. Choudhury, R. Knott // Mol. Pharm. – 2015. – V. 12, № 7. – P. 2305–2317.

184. Engstrom P. F. Phase II evaluation of mitomycin and cisplatin in advanced esophageal carcinoma / P. F. Engstrom, P. T. Lavin, D. J. Klaassen // Cancer Treat. Rep. – 1983. – V. 67, № 7-8. – P. 713–715.

185. Enzinger P. C. Esophageal cancer / P. C. Enzinger, R. J. Mayer // N. Engl. J. Med. – 2003. – V. 349, № 23. – P. 2241–2252.

186. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is overexpressed in high-grade dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus and may represent a biomarker of histological progression in Barrett's esophagus (BE) / J. Cronin, E. McAdam, A. Danikas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – V. 106, № 1. – P. 46–56.

187. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy / W. A. Franklin, R. Veve, F. R. Hirsch [et al.] // Semin. Oncol. – 2002. – V. 29, № 1 (suppl. 4). – P. 3–14.

188. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer / Y. W. Huang, J. C. Liu, D. E. Deatherage [et al.] // Cancer Res. – 2009. – V. 69, № 23. – P. 9038–9046.

189. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial / T. Waddell, I. Chau, D. Cunningham [et al.] // Lancet Oncol. – 2013. – V. 14, № 6. – P. 481–489.

190. ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms predict response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer / U. Warnecke-Eberz, D. Vallbohmer, H. Alakus [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – V. 13, № 8. – P. 1411–1421.

191. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015 / J. A. Ajani, T. A. D'Amico, K. Almhanna [et al.] // J. Natl. Compr. Cancer Netw. – 2015. – V. 13, № 2. – P. 194–227.

192. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience / S. Wang, Z. Liao, Y. Chen [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2006. – V. 1, № 3. – P. 252–259.

193. Esophageal stent fixation with endoscopic suturing device improves clinical outcomes and reduces complications in patients with locally advanced esophageal cancer prior to neoadjuvant therapy: a large multicenter experience / J. Yang, A. A. Siddiqui, T. E. Kowalski [et al.] // Surg. Endosc. – 2017. – V. 31, № 3. – P. 1414–1419.

194. Esophagectomy and Gastric Pull-through Procedures: Surgical Techniques, Imaging Features, and Potential Complications / J. C. Flanagan, R. Batz, S. S. Saboo [et al.] // Radiographics. – 2016. – V. 36, № 1. – P. 107–121.

195. Estrogen receptor alpha and beta in esophageal squamous cell carcinoma / M. Zuguchi, Y. Miki, Y. Onodera [et al.] // Cancer Sci. – 2012. – V. 103, № 7. – P. 1348–1355.

196. Evaluation of the value of ENI in radiotherapy for cervical and upper thoracic esophageal cancer: a retrospective analysis / M. Liu, K. Zhao, Y. Chen, G. L. Jiang // Radiat Oncol. – 2014. – V. 9, № – P. 232.

197. Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas / W. A. Ross, F. Alkassab, P. M. Lynch [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2007. – V. 65, № 1. – P. 70–76.

198. Expandable polyester silicon-covered stent for malignant esophageal strictures before neoadjuvant chemoradiation: a pilot study / A. A. Siddiqui, D. Loren, R. Dudnick, T. Kowalski // Dig. Dis. Sci. – 2007. – V. 52, № 3. – P. 823–829.

199. Experimental study of cardiorespiratory and stress factors in esophageal surgery using robot-assisted thoracoscopic or open thoracic approach / S. Eisold, A. Mehrabi, L. Konstantinidis [et al.] // Arch. Surg. – 2008. – V. 143, № 2. – P. 156–163.

200. Expression of annexin A1 in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome / K. L. Wang, T. T. Wu, E. Resetkova [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2006. – V. 12, № 15. – P. 4598–4604.

201. Expression of epidermal growth factor receptor is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma / Q. Wang, H. Zhu, Z. Xiao [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2013. – V. 11. – P. 278.

202. Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract / M. Morita, H. Kuwano, T. Nakashima [et al.] // Int. J. Cancer. – 1998. – V. 76, № 4. – P. 468–471.

203. Feasibility of involved-field conformal radiotherapy for cervical and upper-thoracic esophageal cancer / J. B. Ma, Y. P. Song, J. M. Yu [et al.] // Onkologie. – 2011. – V. 34, № 11. – P. 599–604.

204. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer / A. Chandra, T. M. Guerrero, H. H. Liu [et al.] // Radiother. Oncol. – 2005. – V. 77, № 3. – P. 247–253.

205. Feedback regulations of miR-21 and MAPKs via Pdcd4 and Spry1 are involved in arsenite-induced cell malignant transformation / L. Shen, M. Ling, Y. Li [et al.] // PLoS One. – 2013. – V. 8, № 3. – P. e57652.

206. Ferguson K. M. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation / K. M. Ferguson // Ann. Rev. Biophys. – 2008. – V. 37. – P. 353–373.

207. Finn O. J. Immune response as a biomarker for cancer detection and a lot more / O. J. Finn // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353, № 12. – P. 1288–1290.

208. First clinical experience with fundus rotation gastroplasty as a substitute for the oesophagus / M. Schilling, C. Redaelli, P. Zbaren [et al.] // Br. J. Surg. – 1997. – V. 84, № 1. – P. 126–128.

209. Fransen L. F. C. Effects of improving outcomes after esophagectomy on the short- and long-term: a review of literature / L. F. C. Fransen, M. D. P. Luyer // J. Thorac. Dis. – 2019. – V. 11 (suppl. 5). – P. S845–S850.

210. Fraunberger L. Distribution of lymph nodes and lymph node metastases in esophageal carcinoma] / L. Fraunberger, B. Kraus, O. Dworak // Zentralbl. Chir. – 1996. – V. 121, № 2. – P. 102–105.

211. Free jejunal graft for hypopharyngeal and esophageal reconstruction / Y. Shirakawa, Y. Naomoto, K. Noma [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2004. – V. 389, № 5. – P. 387–390.

212. Free jejunal graft for reconstruction of defects in the hypopharynx and cervical esophagus following the cancer resections / D. Zhao, X. Gao, L. Guan [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – V. 13, № 7. – P. 1368–1372.

213. Friedman M. Laryngotracheal reconstruction in adults with the sternocleidomastoid myoperiosteal flap / M. Friedman, A. D. Mayer // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1992. – V. 101, № 11. – P. 897–908.

214. From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and Esophageal Cancer / D. Vrana, M. Matzenauer, C. Neoral [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 20, № 1. – P. E13.

215. Fujimaki M. My device for operation of esophageal and gastric cancer] / M. Fujimaki // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 1997. – V. 98, № 9. – P. 786–788.

216. Garlock J. H. Combined abdominothoracic approach for carcinoma of cardia and lower esophagus / J. H. Garlock // Surg. Gynecol. Obstet. – 1946. – V. 83, № 6. – P. 737–741.

217. Gasless laparoscopically assisted transhiatal esophagectomy for upper esophageal carcinoma / J. X. Wu, L. Yu, J. Y. Li [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – V. 22, № 3. – P. 1015–1019.

218. Gene expression analysis of diagnostic biopsies predicts pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy of esophageal cancer / S. G. Maher, C. M. Gillham, S. P. Duggan [et al.] // Ann. Surg. – 2009. – V. 250, № 5. – P. 729–737.

219. Gene expression analysis of pretreatment biopsies predicts the pathological response of esophageal squamous cell carcinomas to neo-chemoradiotherapy / J. Wen, H. Yang, M. Z. Liu [et al.] // Ann. Oncol. – 2014. – V. 25, № 9. – P. 1769–1774.

220. Gene expression of ERCC1 as a novel prognostic marker in advanced bladder cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy / J. Bellmunt, L. Paz-Ares, M. Cuello [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – V. 18, № 3. – P. 522–528.

221. Gene expression profiling of localized esophageal carcinomas: association with pathologic response to preoperative chemoradiation / R. Luthra, T. T. Wu, M. G. Luthra [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24, № 2. – P. 259–267.

222. Gibb E.A. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas / E. A. Gibb, C. J. Brown, W. L. Lam // Mol. Cancer. – 2011. – V. 10. – P. 38.

223. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M. M. Center [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2011. – V. 61, № 2. – P. 69–90.

224. Goenka M. K. Esophageal stenting in cancer therapy / M. K. Goenka, R. E. White // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2014. – V. 1325. – P. 89–95.

225. Guo M. Gefitinib-sensitizing mutations in esophageal carcinoma / M. Guo, S. Liu, F. Lu // N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 354, № 20. – P. 2193–2194.

226. Gupta N.M. Oesophagectomy without thoracotomy: first 250 patients / N. M. Gupta // Eur. J. Surg. – 1996. – V. 162, № 6. – P. 455–461.

227. Ham Y. H. Plastic and biodegradable stents for complex and refractory benign esophageal strictures / Y. H. Ham, G. H. Kim // Clin. Endosc. – 2014. – V. 47, № 4. – P. 295–300.

228. Hand-sewn cervical anastomosis versus stapled intrathoracic anastomosis after esophagectomy for middle or lower thoracic esophageal cancer: a prospective randomized controlled study / M. Okuyama, S. Motoyama, H. Suzuki [et al.] // Surg. Today. – 2007. – V. 37, № 11. – P. 947–952.

229. Hemoglobin level influences tumor response and survival after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma / Y. Hamai, J. Hihara, J. Taomoto [et al.] // World J. Surg. – 2014. – V. 38, № 8. – P. 2046–2051.

230. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival / M. Dreilich, A. Wanders, D. Brattstrom [et al.] // Dis. Esophagus. – 2006. – V. 19, № 4. – P. 224–231.

231. HER2/neu (c-erbB-2) gene amplification and protein expression are rare in uterine cervical neoplasia: a tissue microarray study of 814 archival specimens / I. Lesnikova, M. Lidang, S. Hamilton-Dutoit, J. Koch // APMIS. – 2009. – V. 117, № 10. – P. 737–745.

232. Hicklin D. J. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis / D. J. Hicklin, L. M. Ellis // J. Clin. Oncol. – 2005. – V. 23, № 5. – P. 1011–1027.

233. High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer / M. B. Joshi, Y. Shirota, K. D. Danenberg [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – V. 11, № 6. – P. 2215–2221.

234. Hindy P. A comprehensive review of esophageal stents / P. Hindy, J. Hong, Y. Lam-Tsai, F. Gress // Gastroenterol. Hepatol. (N Y). – 2012. – V. 8, № 8. – P. 526–534.

235. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification / P. M. Schneider, S. E. Baldus, R. Metzger [et al.] // Ann. Surg. – 2005. – V. 242, № 5. – P. 684–692.

236. Horgan S. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy / S. Horgan, R. A. Berger, E. F. Elli, N. J. Espat // Am. Surg. – 2003. – V. 69, № 7. – P. 624–626.

237. Hulshof M. C. Chemoradiotherapy in tumours of the oesophagus and gastro-oesophageal junction / M. C. Hulshof, H. W. van Laarhoven // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2016. – V. 30, № 4. – P. 551–563.

238. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study / K. T. Suk, J. W. Kim, H. S. Kim [et al.] // Gastrointestinal. Endoscopy. – 2007. – V. 66, № 4. – P. 798–803.

239. Human papillomavirus infection and esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study / F. Guo, Y. Liu, X. Wang [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2012. – V. 21, № 5. – P. 780-785.

240. Immunohistochemical panel for distinguishing esophageal adenocarcinoma from squamous cell carcinoma: a combination of p63, cytokeratin 5/6, MUC5AC, and anterior gradient homolog 2 allows optimal subtyping / M. A. DiMaio, S. Kwok, K. D. Montgomery [et al.] // Hum. Pathol. – 2012. – V. 43, № 11. – P. 1799–1807.

241. Impact of clinicopathologic parameters on patient survival in carcinoma of the cervical esophagus / D. J. Kelley, R. Wolf, A. R. Shaha [et al.] // Am. J. Surg. – 1995. – V. 170, № 5. – P. 427–431.

242. Impact of Esophageal Motion on Dosimetry and Toxicity With Thoracic Radiation Therapy / H. Gao, C. R. Kelsey, J. Boyle [et al.] // Technol. Cancer Res. Treat. – 2019. – V. 18, № – P. 1533033819849073.

243. Implication of lncRNAs in pathogenesis of esophageal cancer / W. W. Tang, Q. Wu, S. Q. Li [et al.] // Onco Targets Ther. – 2015. – V. 8. – P. 3219–3226.

244. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer / S. G. Swisher, W. Hofstetter, R. Komaki [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – V. 90, № 3. – P. 892–898.

245. Improving cardiac dosimetry: Alternative beam arrangements for intensity modulated radiation therapy planning in patients with carcinoma of the distal esophagus / D. Grosshans, N. S. Boehling, M. Palmer [et al.] // Pract. Radiat. Oncol. – 2012. – V. 2, № 1. – P. 41–45.

246. Improving Outcomes for Esophageal Cancer using Proton Beam Therapy / M. D. Chuong, C. L. Hallemeier, S. K. Jabbour [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2016. – V. 95, № 1. – P. 488–497.

247. In vivo evaluation of 5-fluorouracil-containing self-expandable nitinol stent in rabbits: Efficiency in long-term local drug delivery / S. R. Guo, Z. M. Wang, Y. Q. Zhang [et al.] // J. Pharm. Sci. – 2010. – V. 99, № 7. – P. 3009–3018.

248. Incidence and prognostic impact of high-risk HPV tumor infection in cervical esophageal carcinoma / E. B. Ludmir, M. Palta, X. Zhang [et al.] // J. Gastrointest. Oncol. – 2014. – V. 5, № 6. – P. 401–407.

249. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria / J. Bogaerts, R. Ford, D. Sargent [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2009. – V. 45, № 2. – P. 248–260.

250. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus / M. Stuschke, M. Stahl, H. Wilke [et al.] // Oncology. – 1999. – V. 57, № 2. – P. 99–105.

251. Induction chemotherapy in the treatment of patients with carcinoma of the esophagus / T. Maipang, P. Vasinanukorn, C. Petpichetchian [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1994. – V. 56, № 3. – P. 191–197.

252. Inhibition of neuroblastoma tumor growth by targeted delivery of microRNA-34a using anti-disialoganglioside GD2 coated nanoparticles / A. Tivnan, W. S. Orr, V. Gubala [et al.] // PLoS One. – 2012. – V. 7, № 5. – P. e38129.

253. 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. – V. 20, № 5. – P. 1167–1174.

254. Intensity-modulated or 3-D conformal radiotherapy combined with chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma / X. D. Lin, X. Y. Shi, T. C. Zhou, W. J. Zhang // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2011. – V. 31, № 7. – P. 1264–1267.

255. Intensity-modulated radiotherapy for cervical esophageal squamous cell carcinoma: clinical outcomes and patterns of failure / C. N. Cao, J. W. Luo, L. Gao [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2016. – V. 273, № 3. – P. 741–747.

256. Intracavitary irradiation technique applied on radical radiation treatment of the esophageal cancer. I. Irradiation technique (author's transl) / M. Abe, T. Ishigaki, K. Nakamura [et al.] // Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. – 1976. – V. 36, № 2. – P. 111–120.

257. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer / S. P. Monga, R. Wadleigh, A. Sharma [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 2000. – V. 23, № 4. – P. 386–392.

258. Intubation v. dilatation plus bleomycin in the treatment of advanced oesophageal cancer. The results of a prospective randomized trial / A. Mannell, P. J. Becker, J. Melissas, T. Diamantes // S. Afr. J. Surg. – 1986. – V. 24, № 1. – P. 15–19.

259. Is early extubation after surgery for esophageal cancer possible? / J. Le Mee, S. Janny, J. Belghiti [et al.] // Cah Anesthesiol. – 1996. – V. 44, № 5. – P. 409–413.

260. Jain P. Self-expanding metallic esophageal stents: a long way to go before a particular stent can be recommended / P. Jain // World J. Gastroenterol. – 2011. – V. 17, № 48. – P. 5327–5328.

261. Kang Y. A Review of Self-Expanding Esophageal Stents for the Palliation Therapy of Inoperable Esophageal Malignancies / Y. Kang // Biomed. Res. Int. – 2019. – V. 2019, № – P. 9265017.

262. Kelling G. Oesophagoplastik mit Hilfe des Quercolon / G. Kelling // Zbl. Chir. – 1911. – № 38. – P. 1209–1212.

263. Kikuchi H. Future Perspectives of Surgery for Esophageal Cancer / H. Kikuchi, H. Takeuchi // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2018. – V. 24, № 5. – P. 219–222.

264. King C. R. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma / C. R. King, M. H. Kraus, S. A. Aaronson // Science. – 1985. – V. 229, № 4717. – P. 974–976.

265. Kirschner M. Ein neues Verfahren der Oesophagusplastik / M. Kirschner // Arch. Klin. Chir. – 1920. – V. 114, № 3–4. –P. 553–606.

266. Kleespies A. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer / A. Kleespies, M. Guba, K. W. Jauch, C. J. Bruns // J. Surg. Oncol. – 2004. – V. 87, № 2. – P. 95–104.

267. Kleinberg L. Chemoradiation in the management of esophageal cancer / L. Kleinberg, A. A. Forastiere // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25, № 26. – P. 4110–4117.

268. Korst R. J. Cervicothoracic tumors: results of resection by the «hemi-clamshell» approach / R. J. Korst, M. E. Burt // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – V. 115, № 2. – P. 286–294.

269. Lagergren J. Oesophageal cancer / J. Lagergren, E. Smyth, D. Cunningham, P. Lagergren // Lancet. – 2017. – V. 390, № 10110. – P. 2383–2396.

270. Large tracheobronchial fistula due to esophageal stent migration: Let it be! / A. Fiorelli, G. Esposito, I. Pedicelli [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2015. – V. 23, № 9. – P. 1106–1109.

271. Larynx preservation in surgical treatment of cervical esophageal cancer--combined procedure of laryngeal suspension and cricopharyngeal myotomy / H. Shiozaki, T. Tsujinaka, M. Inoue [et al.] // Dis. Esophagus. – 2000. – V. 13, № 3. – P. 213–218.

272. Larynx-preserving esophagectomy and jejunal transfer for cervical esophageal carcinoma / H. Kadota, M. Sakuraba, Y. Kimata [et al.] // Laryngoscope. – 2009. – V. 119, № 7. – P. 1274–1280.

273. Larynx-preserving limited resection and free jejunal graft for carcinoma of the cervical esophagus / H. Miyata, M. Yamasaki, T. Takahashi [et al.] // World J. Surg. – 2013. – V. 37, № 3. – P. 551–557.

274. Law S. The roles of multimodality treatment and lymphadenectomy in the management of esophageal cancer / S. Law, J. Wong // Chin. Med. J. (Engl.). – 1997. – V. 110, № 11. – P. 819–825.

275. Lee J. W. Gemcitabine-releasing polymeric films for covered self-expandable metallic stent in treatment of gastrointestinal cancer / J. W. Lee, S. G. Yang, K. Na // Int. J. Pharm. – 2012. – V. 427, № 2. – P. 276–283.

276. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus; with special reference to a new operation for growths of the middle third / I. Lewis // Br. J. Surg. – 1946. – V. 34, № – P. 18–31.

277. Li M. H.Determining the Lymph Node Clinical Target Volume of Upper Esophageal Carcinoma with Computed Tomography / M. H. Li, Y. H. Liu, B. J. Fan, J. M. Yu // Arch. Biol. Sciences. – 2013. – V. 65, № 3. – P. 821–827.

278. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus / K. Ott, F. Lordick, M. Molls [et al.] // Br. J. Surg. – 2009. – V. 96, № 3. – P. 258–266.

279. Lin R. Clinical study of the pattern of lymphnode metastasis in carcinoma of esophagus: an analysis of 200 cases / R. Lin, P. Lin, L. Zhou // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 1996. – V. 18, № 4. – P. 292–295.

280. lncRNAdb v2.0: expanding the reference database for functional long noncoding RNAs / X. C. Quek, D. W. Thomson, J. L. Maag [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2015. – V. 43. – P. 168–173.

281. Localization of recurrent disease after extended lymph node dissection for carcinoma of the thoracic esophagus / T. Matsubara, M. Ueda, T. Takahashi [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – V. 182, № 4. – P. 340–346.

282. Long intergenic non-coding RNA induced by X-ray irradiation regulates DNA damage response signaling in the human bronchial epithelial BEAS-2B cell line / Y. Jiao, C. Liu, F. M. Cui [et al.] // Oncol. Lett. – 2015. – V. 9, № 1. – P. 169–176.

283. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis / R. A. Gupta, N. Shah, K. C. Wang [et al.] // Nature. – 2010. – V. 464, № 7291. – P. 1071–1076.

284. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer / W. H. Allum, S. P. Stenning, J. Bancewicz [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27, № 30. – P. 5062–5067.

285. Loss of miR-200b promotes invasion via activating the Kindlin-2/integrin beta1/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma: An E-cadherin-independent mechanism / H. F. Zhang, A. Alshareef, C. Wu [et al.] // Oncotarget. – 2015. – V. 6, № 30. – P. 28949–28960.

286. Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma / H. Kato, Y. Tachimori, H. Watanabe [et al.] // J. Surg. Oncol. – 1991. – V. 48, № 2. – P. 106–111.

287. Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for malignancy / F. Jakab, L. Baranyai, Z. Baranyai [et al.] // Acta Chir Hung. – 1997. – V. 36, № 1–4. – P. 141–142.

288. Ma C. A modified esophagogastrostomy: report of 528 patients / C. Ma, Q. Feng, B. Yang // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 1995. – V. 33, № 8. – P. 461–462.

289. Makuuchi H. Reconstruction after thoracic esophagectomy / H. Makuuchi // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 2008. – V. 109, № 5. – P. 256–260.

290. Malignant tumours of the cervical oesophagus / A. S. Jones, N. J. Roland, J. Hamilton [et al.] // Clin. Otolaryngol. Allied Sci. – 1996. – V. 21, № 1. – P. 49–53.

291. Manual versus mechanical esophagogastric anastomosis after resection for carcinoma: a controlled trial. French Associations for Surgical Research / A. Valverde, J. M. Hay, A. Fingerhut, A. Elhadad // Surgery. – 1996. – V. 120, № 3. – P. 476–483.

292. Martin R. C. The use of self-expanding silicone stents in esophagectomy strictures: less cost and more efficiency / R. C. Martin, C. Woodall, R. Duvall, C. R. Scoggins // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – V. 86, № 2. – P. 436–440.

293. Matsubara T. Modified stomach roll for safer reconstruction after subtotal esophagectomy / T. Matsubara, M. Ueda, C. Uchida, T. Takahashi // J. Surg. Oncol. – 2000. – V. 75, № 3. – P. 214–216.

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

295. Microarray-based response prediction in esophageal adenocarcinoma / M. Schauer, K. P. Janssen, C. Rimkus [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2010. – V. 16, № 1. – P. 330–337.

296. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival / E. A. Mathe, G. H. Nguyen, E. D. Bowman [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – V. 15, № 19. – P. 6192–6200.

297. MicroRNA-196a targets annexin A1: a microRNA-mediated mechanism of annexin A1 downregulation in cancers / R. Luthra, R. R. Singh, M. G. Luthra [et al.] // Oncogene. – 2008. – V. 27, № 52. – P. 6667–6678.

298. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma / Y. Hiyoshi, H. Kamohara, R. Karashima [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – V. 15, № 6. – P. 1915–1922.

299. MicroRNA-21 suppression impedes medulloblastoma cell migration / E. Grunder, R. D'Ambrosio, G. Fiaschetti [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2011. – V. 47, № 16. – P. 2479–2490.

300. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes ANP32A and SMARCA4 / K. Schramedei, N. Morbt, G. Pfeifer [et al.] // Oncogene. – 2011. – V. 30, № 26. – P. 2975–2985.

301. miR-129-2 suppresses proliferation and migration of esophageal carcinoma cells through downregulation of SOX4 expression / M. Kang, Y. Li, W. Liu [et al.] // Int J Mol Med. – 2013. – V. 32, № 1. – P. 51–58.

302. miR-200 family expression is downregulated upon neoplastic progression of Barrett's esophagus / C. M. Smith, D. I. Watson, M. P. Leong [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – V. 17, № 8. – P. 1036–1044.

303. miR-200b suppresses invasiveness and modulates the cytoskeletal and adhesive machinery in esophageal squamous cell carcinoma cells via targeting Kindlin-2 / H. F. Zhang, K. Zhang, L. D. Liao [et al.] // Carcinogenesis. – 2014. – V. 35, № 2. – P. 292–301.

304. MiRNA-205 modulates cellular invasion and migration via regulating zinc finger E-box binding homeobox 2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells / K. Matsushima, H. Isomoto, N. Yamaguchi [et al.] // J. Transl. Med. – 2011. – V. 9. – P. 30.

305. Mitomi T. Lymph node dissection for T1 esophageal cancer / T. Mitomi, H. Makuucuhi // Nihon Geka Gakkai Zasshi. – 1997. – V. 98, № 9. – P. 727–732.

306. Mohan R. Proton therapy - Present and future / R. Mohan, D. Grosshans // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2017. – V. 109, № – P. 26–44.

307. Morphology and morphopathology of hypopharyngo-esophageal cancer / B. Popescu, C. R. Popescu, R. Grigore [et al.] // Rom J. Morphol. Embryol. – 2012. – V. 53, № 2. – P. 243–248.

308. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample / H. F. Fuchs, C. R. Harnsberger, R. C. Broderick [et al.] // Surg. Endosc. – 2017. – V. 31, № 6. – P. 2491–2497.

309. Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus / M. Yamasaki, H. Miyata, K. Tanaka [et al.] // Oncology. – 2011. – V. 80, № 5-6. – P. 307–313.

310. Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02) / T. Ruhstaller, L. Widmer, J. C. Schuller [et al.] // Ann. Oncol. – 2009. – V. 20, № 9. – P. 1522–1528.

311. Multi-disciplinary treatment increases the survival rate of late stage pharyngeal, laryngeal or cervical esophageal cancers treated by free jejunal flap reconstruction after cancer resection] / Y. M. Zhu, H. Zhang, S. Ni [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2016. – V. 38, № 5. – P. 389–394.

312. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for clinical T2N0 esophageal cancer: A systematic review / B. Kidane, R. J. Korst, B. Weksler [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2019. – V. № – P. 935–944.

313. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials / I. G. Kaklamanos, G. R. Walker, K. Ferry [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2003. – V. 10, № 7. – P. 754–761.

314. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial / T. Tanaka, M. Takahashi, N. Nitta [et al.] // Digestion. – 2006. – V. 74, № 3-4. – P. 199–205.

315. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection / Y. Saito, T. Tanaka, A. Andoh [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2008. – V. 53, № 2. – P. 330–333.

316. Olayioye M. A. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members / M. A. Olayioye // Breast Cancer Res. – 2001. – V. 3, № 6. – P. 385–389.

317. Oncogenic role of KIAA0101 interacting with proliferating cell nuclear antigen in pancreatic cancer / M. Hosokawa, A. Takehara, K. Matsuda [et al.] // Cancer Res. – 2007. – V. 67, № 6. – P. 2568–2576.

318. Oncologic Long-Term Results of Robot-Assisted Minimally Invasive Thoraco-Laparoscopic Esophagectomy with Two-Field Lymphadenectomy for Esophageal Cancer / P. C. van der Sluis, J. P. Ruurda, R. J. Verhage [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2015. – V. 22 (suppl. 3). – P. S1350–1356.

319. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone / E. Ancona, A. Ruol, S. Santi [et al.] // Cancer. – 2001. – V. 91, № 11. – P. 2165–2174.

320. Orringer M. B. Transhiatal esophagectomy for treatment of benign and malignant esophageal disease / M. B. Orringer, B. Marshall, M. D. Iannettoni // World J. Surg. – 2001. – V. 25, № 2. – P. 196–203.

321. Outcomes of extended radical esophagectomy for thoracic esophageal cancer / T. Nishimaki, T. Suzuki, S. Suzuki [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – V. 186, № 3. – P. 306–312.

322. p53 expression in low grade dysplasia in Barrett's esophagus: correlation with interobserver agreement and disease progression / M. Skacel, R. E. Petras, L. A. Rybicki [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – V. 97, № 10. – P. 2508–2513.

323. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression / A. P. Weston, S. K. Banerjee, P. Sharma [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – V. 96, № 5. – P. 1355–1362.

324. Paclitaxel or 5-fluorouracil/esophageal stent combinations as a novel approach for the treatment of esophageal cancer / J. Liu, Z. Wang, K. Wu [et al.] // Biomaterials. – 2015. – V. 53, № – P. 592–599.

325. PAF and EZH2 induce Wnt/beta-catenin signaling hyperactivation / H. Y. Jung, S. Jun, M. Lee [et al.] // Mol. Cell. – 2013. – V. 52, № 2. – P. 193–205.

326. PAF-mediated MAPK signaling hyperactivation via LAMTOR3 induces pancreatic tumorigenesis / S. Jun, S. Lee, H. C. Kim [et al.] // Cell. Rep. – 2013. – V. 5, № 2. – P. 314–322.

327. Palliative treatment of advanced esophageal cancer with metal-covered expandable stents. A cost-effectiveness and quality of life study / D. Xinopoulos, D. Dimitroulopoulos, K. Tsamakidis [et al.] // J. BUON. – 2005. – V. 10, № 4. – P. 523–528.

328. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS / K. Muro, F. Lordick, T. Tsushima [et al.] // Ann. Oncol. – 2019. – V. 30, № 1. – P. 34–43.

329. Panettiere F. J. Chemotherapy for advanced epidermoid carcinoma of the esophagus with single-agent cisplatin: final report on a Southwest Oncology Group study / F. J. Panettiere, L. P. Leichman, E. J. Tilchen, T. T. Chen // Cancer Treat. Rep. – 1984. – V. 68, № 7-8. – P. 1023–1024.

330. Patterns of lymphatic spread in thoracic esophageal cancer / T. Nishimaki, O. Tanaka, T. Suzuki [et al.] // Cancer. – 1994. – V. 74, № 1. – P. 4–11.

331. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials / V. Oppedijk, A. van der Gaast, J. J. van Lanschot [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32, № 5. – P. 385–391.

332. Patyal B. Dosimetry aspects of proton therapy / B. Patyal // Technol Cancer Res Treat. – 2007. – V. 6, № 4 (suppl.). – P. 17–23.

333. Peck R. Fracture of Memotherm metallic stents in the biliary tract / R. Peck, J. Wattam // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2000. – V. 23, № 1. – P. 55–56.

334. Perforation of the esophagus secondary to insertion of covered wallstent endoprostheses / M. Farrugia, R. A. Morgan, J. A. Latham [et al.] // Cardiovasc. Intervent Radiol. – 1997. – V. 20, № 6. – P. 470–472.

335. Pericardial and pleural effusions after definitive radiotherapy for esophageal cancer / J. Fukada, N. Shigematsu, T. Ohashi [et al.] // J. Radiat. Res. – 2012. – V. 53, № 3. – P. 447–453.

336. Perin E. C. Choosing a drug-eluting stent: a comparison between CYPHER and TAXUS / E. C. Perin // Rev Cardiovasc Med. – 2005. – V. 6 (suppl. 1). – P. 813–821.

337. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer / D. H. Ilson, B. D. Minsky, G. Y. Ku [et al.] // Cancer. – 2012. – V. 118, № 11. – P. 2820–2827.

338. Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma / H. Takahashi, Y. Arimura, K. Yamashita [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2010. – V. 5, № 1. – P. 122–128.

339. Phase I/II trial of 2-weekly docetaxel combined with cisplatin plus fluorouracil in metastatic esophageal cancer (JCOG0807) / S. Hironaka, Y. Tsubosa, J. Mizusawa [et al.] // Cancer Sci. – 2014. – V. 105, № 9. – P. 1189–1195.

340. Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma / H. Hara, M. Tahara, H. Daiko [et al.] // Cancer Sci. – 2013. – V. 104, № 11. – P. 1455–1460.

341. Phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, CDDP and 5-FU for highly advanced esophageal cancer / Y. Osaka, M. Shinohara, S. Hoshino [et al.] // Anticancer Res. – 2011. – V. 31, № 2. – P. 633–638.

342. Phase II study of concurrent chemoradiation in combination with erlotinib for locally advanced esophageal carcinoma / G. Li, W. Hu, J. Wang [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – V. 78, № 5. – P. 1407–1412.

343. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 / J. Tepper, M. J. Krasna, D. Niedzwiecki [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 26, № 7. – P. 1086–1092.

344. Placement of esophageal self-expanding metallic stents without fluoroscopy / A. S. Austin, Z. Khan, A. T. Cole, J. G. Freeman // Gastrointest. Endosc. – 2001. – V. 54, № 3. – P. 357–359.

345. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts determined by semiquantitative immunohistochemistry in human esophageal biopsies taken in 1985 / H. E. van Gijssel, L. J. Schild, D. L. Watt [et al.] // Mutat. Res. – 2004. – V. 547, № 1–2. – P. 55–62.

346. Polymeric Biodegradable Stent Insertion in the Esophagus / K. Yang, C. Ling, T. Yuan [et al.] // Polymers (Basel). – 2016. – V. 8, № 5. – P. 158.

347. Polymeric nanofiber coated esophageal stent for sustained delivery of an anticancer drug / C. G. Park, M. H. Kim, M. Park [et al.] // Macromolecular Research. – 2011. – V. 19, № 11. – P. 1210–1216.

348. Population-based study reveals new risk-stratification biomarker panel for Barrett's esophagus / E. L. Bird-Lieberman, J. M. Dunn, H. G. Coleman [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – V. 143, № 4. – P. 927–935.

349. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters / H. K. Lee, A. A. Vaporciyan, J. D. Cox [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – V. 57, № 5. – P. 1317–1322.

350. Potential diagnostic value of serum p53 antibody for detecting esophageal cancer: a meta-analysis / J. Zhang, Z. Xv, X. Wu, K. Li // PLoS One. – 2012. – V. 7, № 12. – P. e52896.

351. Prediction of prognosis after trimodal therapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus / M. Stahl, N. Lehmann, M. K. Walz [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2012. – V. 48, № 16. – P. 2977–2982.

352. Prediction of the response to chemotherapy in advanced esophageal cancer by gene expression profiling of biopsy samples / M. Motoori, I. Takemasa, M. Yamasaki [et al.] // Int. J. Oncol. – 2010. – V. 37, № 5. – P. 1113–1120.

353. Predictive biomarkers for response of esophageal cancer to chemo(radio)therapy: A systematic review and meta-analysis / Y. Li, H. C. Huang, L. Q. Chen [et al.] // Surg. Oncol. – 2017. – V. 26, № 4. – P. 460–472.

354. Predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma / R. W. Huang, Y. K. Chao, Y. W. Wen [et al.] // World J. Surg. Oncol. – 2014. – V. 12. – P. 170.

355. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer / J. Wang, C. Wei, S. L. Tucker [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – V. 86, № 5. – P. 885–891.

356. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer / P. van Hagen, M. C. Hulshof, J. J. van Lanschot [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – V. 366, № 22. – P. 2074–2084.

357. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / F. Fiorica, D. Di Bona, F. Schepis [et al.] // Gut. – 2004. – V. 53, № 7. – P. 925–930.

358. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial / S. Law, M. Fok, S. Chow [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – V. 114, № 2. – P. 210–217.

359. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group) / S. J. Arnott, W. Duncan, M. Gignoux [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – V. 41, № 3. – P. 579–583.

360. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer / K. Nygaard, S. Hagen, H. S. Hansen [et al.] // World J Surg. – 1992. – V. 16, № 6. – P. 1104–1109.

361. Pretreatment gene expression profiles can be used to predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer / C. Duong, D. M. Greenawalt, A. Kowalczyk [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – V. 14, № 12. – P. 3602–3609.

362. Prognostic significance of microRNA-200b and ERCC1 expression in tumor cells of patients with esophageal cancer / S.I. Kirkilevsky, P.S. Krakhmalev, N.V. Malyshok [et al.] // Exp. Oncol. – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 167–171.

363. Prognostic significance of miR-21 and PDCD4 in patients with stage II esophageal carcinoma after surgical resection / J. Zhang, L. Ma, D. Shi [et al.] // J. Cell. Biochem. – 2018. – V. 119, № 6. – P. 4783–4791.

364. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer / H. C. Kwon, M. S. Roh, S. Y. Oh [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – V. 18, № 3. – P. 504–509.

365. Prognostic Value of MicroRNAs in Esophageal Carcinoma: A Meta-Analysis / S. Gao, Z. Y. Zhao, Z. Y. Zhang [et al.] // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2018. – V. 9, № 11. – P. 203.

366. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer / S. H. Lin, L. Wang, B. Myles [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – V. 84, № 5. – P. 1078–1085.

367. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification / J. Quackenbush // N. Engl. J. Med. – 2006. – V. 354, № 23. – P. 2463–2472.

368. Quality of life during palliative systemic therapy for oesophagogastric cancer: systematic review and meta-analysis / J. J. van Kleef, E. Ter Veer, H. G. van den Boorn [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2019. – V. № – P. 133.

369. Radiation Therapy and Cardiac Death in Long-Term Survivors of Esophageal Cancer: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database / L. Gharzai, V. Verma, K. A. Denniston [et al.] // PLoS One. – 2016. – V. 11, № 7. – P. e0158916.

370. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus / H. Akiyama, M. Tsurumaru, H. Udagawa, Y. Kajiyama // Ann. Surg. – 1994. – V. 220, № 3. – P. 364–372.

371. Radical resection or chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer? / S. H. Chou, H. P. Li, J. Y. Lee [et al.] // World J. Surg. – 2010. – V. 34, № 8. – P. 1832–1839.

372. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer / H. Bleiberg, T. Conroy, B. Paillot [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1997. – V. 33, № 8. – P. 1216–1220.

373. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma / S. G. Urba, M. B. Orringer, A. Turrisi [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – V. 19, № 2. – P. 305–313.

374. Randomized Trial of Small-diameter Versus Large-diameter Esophageal Stents for Palliation of Malignant Esophageal Obstruction / R. E. White, R. Chepkwony, M. Mwachiro [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2015. – V. 49, № 8. – P. 660–665.

375. Reconstruction of the subglottic larynx with a myoperiosteal flap: clinical and experimental study / M. Friedman, V. Grybauskas, D. M. Toriumi [et al.] // Head Neck Surg. – 1986. – V. 8, № 4. – P. 287–295.

376. Reconstruction with free jejunal autograft after circumferential pharyngolaryngectomy: eighty-three cases / M. Julieron, M. A. Germain, G. Schwaab [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1998. – V. 107, № 7. – P. 581–587.

377. Recurrence of intrathoracic esophageal cancer / K. Isono, S. Onoda, K. Okuyama, H. Sato // Jpn. J. Clin. Oncol. – 1985. – V. 15, № 1. – P. 49–60.

378. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG) / L. R. van der Werf, L. A. D. Busweiler, J. W. van Sandick [et al.] // Ann. Surg. – 2020. – V. 271, № 6. – P. 1095–1101.

379. Results of a nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer / K. Isono, H. Sato, K. Nakayama // Oncology. – 1991. – V. 48, № 5. – P. 411–420.

380. Results of gastric pull-up reconstruction for pharyngolaryngo-oesophagectomy in advanced head and neck cancer and cervical oesophageal squamous cell carcinoma / P. Puttawibul, C. Pornpatanarak, B. Sangthong [et al.] // Asian J. Surg. – 2004. – V. 27, № 3. – P. 180–185.

381. Ribet M. Esophagectomy for advanced malpighian cancer of the thoracic esophagus. Esogastric anastomosis in the neck or in the thorax? Late results of a "randomized" prospective study] / M. Ribet, B. Debrueres, M. Lecomte-Houcke // Ann. Chir. – 1992. – V. 46, № 10. – P. 905–911.

382. Risk factors for esophageal cancer and the multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract / M. Morita, H. Saeki, M. Mori [et al.] // Surgery. – 2002. – V. 131, № 1 (suppl.). – P. S1-6.

383. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields / F. Nguyen, C. Rubino, S. Guerin [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – V. 70, № 3. – P. 908–915.

384. Robot-assisted thoracoscopic lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve for esophageal squamous cell carcinoma in the prone position: technical report and short-term outcomes / K. Suda, Y. Ishida, Y. Kawamura [et al.] // World J. Surg. – 2012. – V. 36, № 7. – P. 1608–1616.

385. Robotic surgery for esophageal cancer: Merits and demerits / Y. Seto, K. Mori, S. Aikou // Ann. Gastroenterol. Surg. – 2017. – V. 1, № 3. – P. 193–198.

386. Roith O. Die einzeitige antethorakale Oesophagoplastik aus dem Dikdarm / O. Roith // Deut. Zschr. Chir. – 1913. – № 183. – P. 419–423.

387. Role of Esophageal Metal Stents Placement and Combination Therapy in Inoperable Esophageal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Lai, S. Lipka, A. Kumar [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2018. – V. 63, № 4. – P. 1025–1034.

388. Ross J. S. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract / J. S. Ross, B. J. McKenna // Cancer Invest. – 2001. – V. 19, № 5. – P. 554–568.

389. Roux C. L'oesophago jejuno gastrostomose, nouvelle operation pour retrecissement infranchissable de l'oesophage / C. Roux // Sem. Med. – 1907. – V. 4. – P. 37–40.

390. Rovsing T. Antethoracic Oesophagoplasty: A New Method / T. Rovsing // Ann Surg. – 1925. – V. 81, № 1. – P. 52–58.

391. Rusca M. The modified «hemi-clamshell» approach for tumors of the cervicothoracic junction / M. Rusca, P. Carbognani, P. Bobbio // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – V. 69, № 6. – P. 1961–1963.

392. Sabharwal T. Esophageal cancer: self-expanding metallic stents / T. Sabharwal, J. P. Morales, R. Salter, A. Adam // Abdom. Imaging. – 2005. – V. 30, № 4. – P. 456–464.

393. Sahu A. Long noncoding RNAs in cancer: from function to translation / A. Sahu, U. Singhal, A. M. Chinnaiyan // Trends. Cancer. – 2015. – V. 1, № 2. – P. 93–109.

394. Scheel A. The results of radiation treatment of esophageal cancer at Det Norske Radiumhospital / A. Scheel // Acta Chir Scand. – 1952. – V. 103, № 6. – P. 425–429.

395. Schlag P. M. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group / P. M. Schlag // Arch Surg. – 1992. – V. 127, № 12. – P. 1446–1450.

396. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions / A. N. Holm, J. G. de la Mora Levy, C. J. Gostout [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2008. – V. 67, № 1. – P. 20–25.

397. Serological identification of tumor antigens of esophageal squamous cell carcinoma / H. Shimada, K. Nakashima, T. Ochiai [et al.] // Int. J. Oncol. – 2005. – V. 26, № 1. – P. 77–86.

398. Serum autoantibodies as biomarkers for early cancer detection / H. T. Tan, J. Low, S. G. Lim, M. C. Chung // FEBS J. – 2009. – V. 276, № 23. – P. 6880–6904.

399. Serum miR-19a expression correlates with worse prognosis of patients with non-small cell lung cancer / Q. Lin, T. Chen, Q. Lin [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2013. – V. 107, № 7. – P. 767–771.

400. Shen W. J. LncRNAs and Esophageal Squamous Cell Carcinoma – Implications for Pathogenesis and Drug Development / W. J. Shen, F. Zhang, X. Zhao, J. Xu // J. Cancer. – 2016. – V. 7, № 10. – P. 1258–1264.

401. Siersema P.D. Palliation of malignant dysphagia from oesophageal cancer. Rotterdam Oesophageal Tumor Study Group / P. D. Siersema, J. Dees, M. van Blankenstein // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1998. – V. 225, № – P. 75–84.

402. Single-layered cervical esophageal anastomoses: a prospective study of two suturing techniques / R. Bardini, L. Bonavina, M. Asolati [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1994. – V. 58, № 4. – P. 1087–1089.

403. Soria J. S. ERCC1-tailored chemotherapy in lung cancer: the first prospective randomized trial / J. C. Soria // J. Clin. Oncol. – 2007. – V. 25, № 19. – P. 2648–2649.

404. Spector N. L. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / N. L. Spector, K. L. Blackwell // J. Clin. Oncol. – 2009. – V. 27, № 34. – P. 5838–5847.

405. Stage T3 squamous cell carcinoma of the esophagus. Value of exclusive surgical excision and analysis of prognosis factors / A. Z. Tabech, P. Topart, F. Vandenbroucke [et al.] // J. Chir. (Paris). – 1997. – V. 134, № 9–10. – P. 362–367.

406. Stage-directed individualized therapy in esophageal cancer / L. Goense, P. S. van Rossum, D. Kandioler [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2016. – V. 1381, № 1. – P. 50–65.

407. Subtotal esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer / I. Stilidi, M. Davydov, V. Bokhyan, E. Suleymanov // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – V. 23, № 3. – P. 415–420.

408. Sundelof M. Surgical factors influencing outcomes in patients resected for cancer of the esophagus or gastric cardia / M. Sundelof, J. Lagergren, W. Ye // World J. Surg. – 2008. – V. 32, № 11. – P. 2357–2365.

409. 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, V. Gebski [et al.] // Lancet Oncol. – 2005. – V. 6, № 9. – P. 659–668.

410. 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. – V. 32, № 23. – P. 2416–2422.

411. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204 / N. Ando, T. Iizuka, H. Ide [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21, № 24. – P. 4592–4596.

412. Surgical management of carcinoma of the cervical esophagus / H. Daiko, R. Hayashi, M. Saikawa [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2007. – V. 96, № 2. – P. 166–172.

413. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases / J. P. Triboulet, C. Mariette, D. Chevalier, H. Amrouni // Arch Surg. – 2001. – V. 136, № 10. – P. 1164–1170.

414. Surgical management of cervical esophageal carcinoma with larynx preservation and reconstruction / F. Sun, X. Li, D. Lei [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – V. 7, № 9. – P. 2771–2778.

415. Surgical Therapy of Esophageal-Carcinoma / J. M. Muller, H. Erasmi, M. Stelzner [et al.] // Br. J. Surg. – 1990. – V. 77, № 8. – P. 845–857.

416. Surgical treatment and clinical course of patients with hypopharyngeal carcinoma / P. Pesko, P. Sabljak, M. Bjelovic [et al.] // Dis Esophagus. – 2006. – V. 19, № 4. – P. 248–253.

417. 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. – V. 12, № 7. – P. 681–692.

418. Sweet R. H. Carcinoma of the midthoracic esophagus; its treatment by radical resection and high intrathoracic esophagogastric anastomosis / R. H. Sweet // Ann. Surg. – 1946. – V. 124. – P. 653–666.

419. Syrjanen K. J. HPV infections and oesophageal cancer / K. J. Syrjanen // J. Clin. Pathol. – 2002. – V. 55, № 10. – P. 721–728.

420. Systematic review: the role of self-expanding plastic stents for benign oesophageal strictures / A. Repici, C. Hassan, P. Sharma [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – V. 31, № 12. – P. 1268–275.

421. Szegedi L. Palliative treatment of esophageal carcinoma with self-expanding plastic stents: a report on 69 cases / L. Szegedi, I. Gal, I. Kosa, G. G. Kiss // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – V. 18, № 11. – P. 1197–1201.

422. Szumilo J. Assessment of the predictive value of clinical and histopathological factors as well as the immunoexpression of p53 and bcl-2 proteins in response to preoperative chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma / J. Szumilo, D. Chibowski, D. browski A // Dis. Esophagus. – 2000. – V. 13, № 3. – P. 191–197.

423. Tachimori Y. Surgery for thoracic esophageal carcinoma with clinically positive cervical nodes / Y. Tachimori, H. Kato, H. Watanabe // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – V. 116, № 6. – P. 954–959.

424. Tan E. M. Autoantibodies to tumor-associated antigens: reporters from the immune system / E. M. Tan, J. Zhang // Immunol. Rev. – 2008. – V. 222, № – P. 328–340.

425. Targeted therapies: the rare cancer paradigm / M. A. Pierotti, T. Negri, E. Tamborini [et al.] // Mol. Oncol. – 2010. – V. 4, № 1. – P. 19–37.

426. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease / Y. Q. Zhu, K. Yang, R. Y. Cheng [et al.] // Materials Today. – 2017. – V. 20, № 9. – P. 516–529.

427. The effect of paclitaxel-eluting covered metal stents versus covered metal stents in a rabbit esophageal squamous carcinoma model / Y. Zhang, L. M. Ma, J. Huang [et al.] // PLoS One. – 2017. – V. 12, № 3. – P. e0173262.

428. The effect on porcine bile duct of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane / D. K. Lee, H. S. Kim, K. S. Kim [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2005. – V. 61, № 2. – P. 296–301.

429. The epidemiology of hypopharynx and cervical esophagus cancer / C. R. Popescu, S. V. Bertesteanu, D. Mirea [et al.] // J. Med. Life. – 2010. – V. 3, № 4. – P. 396–401.

430. The miR-106b-25 polycistron, activated by genomic amplification, functions as an oncogene by suppressing p21 and Bim / T. Kan, F. Sato, T. Ito [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – V. 136, № 5. – P. 1689–1700.

431. The Oncologic Outcome of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Robot-Assisted Thoracoscopic Esophagectomy With Total Mediastinal Lymphadenectomy / S. Y. Park, D. J. Kim, Y. W. Do [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2017. – V. 103, № 4. – P. 1151–1157.

432. The prevalence of lymph node metastasis for pathological T1 esophageal cancer: a retrospective study of 143 cases / X. F. Duan, P. Tang, X. B. Shang [et al.] // Surg. Oncol. – 2018. – V. 27, № 1. – P. 1–6.

433. The robotic, 2-stage, 3-field esophagolymphadenectomy / K. H. Kernstine, D. T. DeArmond, M. Karimi [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – V. 127, № 6. – P. 1847–1849.

434. The treatment of lymph node metastasis from esophageal cancer by extensive lymphadenectomy / K. Isono, T. Ochiai, K. Okuyama, S. Onoda // Jpn. J. Surg. – 1990. – V. 20, № 2. – P. 151–157.

435. The utility of 3D-printed airway stents to improve treatment strategies for central airway obstructions / J. Xu, H. X. Ong, D. Traini [et al.] // Drug. Dev. Ind. Pharm. – 2019. – V. 45, № 1. – P. 1–10.

436. Thoracoscopic oesophago-gastrectomy--a new technique for intra-thoracic stapling / D. M. Lloyd, M. Vipond, G. S. Robertson [et al.] // Endosc Surg Allied Technol. – 1994. – V. 2, № 1. – P. 26–31.

437. Three-dimensional conformal radiation therapy for esophageal squamous cell carcinoma: is elective nodal irradiation necessary? / K. L. Zhao, J. B. Ma, G. Liu [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – V. 76, № 2. – P. 446–451.

438. Time course of serum C-reactive protein levels during induction chemoradiotherapy and its correlation with treatment response and survival in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma / H. Fujiwara, A. Shiozaki, A. Furutani [et al.] // Mol. Clin. Oncol. – 2013. – V. 1, № 3. – P. 558–564.

439. Timon C. V. Paratracheal lymph node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus / C. V. Timon, M. Toner, B. J. Conlon // Laryngoscope. – 2003. – V. 113, № 9. – P. 1595–1599.

440. Torek F. The Operative Treatment of Carcinoma of the Oesophagus / F. Torek // Ann Surg. – 1915. – V. 61, № 4. – P. 385–405.

441. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: approaches and outcomes / D. N. Giugliano, A. C. Berger, E. L. Rosato, F. Palazzo // Langenbecks Arch Surg. – 2016. – V. 401, № 6. – P. 747–756.

442. Total thoracic esophagectomy for esophageal cancer / V. A. Anikin, K. G. McManus, A. N. Graham, J. A. McGuigan // J. Am. Coll. Surg. – 1997. – V. 185, № 6. – P. 525–529.

443. Toupet A. Utilisation du colon descendant et de la partie gauche du colon transverse pour l'oesophagoplastic prethoracique / A. Toupet, P. Orsoni // Presse med. – 1950. – № 59. – P. 804.

444. Treatment results of radiotherapy for carcinoma of the cervical esophagus / K. Yamada, M. Murakami, Y. Okamoto [et al.] // Acta Oncol. – 2006. – V. 45, № 8. – P. 1120–1125.

445. Tumour regression and ERCC1 nuclear protein expression predict clinical outcome in patients with gastro-oesophageal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / K. R. Fareed, A. Al-Attar, I. N. Soomro [et al.] // Br. J. Cancer. – 2010. – V. 102, № 11. – P. 1600–1607.

446. Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy / A. Bennasroune, A. Gardin, D. Aunis [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2004. – V. 50, № 1. – P. 23–38.

447. Udagawa H. Difference between Japan and western countries in the treatment strategy for esophageal cancer / H. Udagawa, M. Tsurumaru, H. Akiyama // Gan To Kagaku Ryoho. – 1998. – V. 25, № 8. – P. 1111–1117.

448. Uemura N. Current status of predictive biomarkers for neoadjuvant therapy in esophageal cancer / N. Uemura, T. Kondo // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2014. – V. 5, № 3. – P. 322–334.

449. Unexpected Growth-Promoting Effect of Oxaliplatin in Excision Repair Cross-Complementation Group 1 Transfected Human Colon Cancer Cells / L. P. Jordheim, K. Chettab, E. Cros-Perrial [et al.] // Pharmacology. – 2018. – V. 102, № 3–4. – P. 161–168.

450. Use of large-diameter metallic stents to seal traumatic nonmalignant perforations of the esophagus / P. D. Siersema, M. Y. Homs, J. Haringsma [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2003. – V. 58, № 3. – P. 356–361.

451. Use of novel autoantibody and cancer-related protein arrays for the detection of esophageal adenocarcinoma in serum / A. Kilic, M. J. Schuchert, J. D. Luketich [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – V. 136, № 1. – P. 199–204.

452. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-/-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis / Y. Saito, T. Tanaka, A. Andoh [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – V. 13, № 29. – P. 3977–3980.

453. van Boeckel P. G. A comparison of temporary self-expanding plastic and biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures / P. G. van Boeckel, F. P. Vleggaar, P. D. Siersema // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – V. 9, № 8. – P. 653–659.

454. Verma V. Advances in Radiotherapy Management of Esophageal Cancer / V. Verma, A. C. Moreno, S. H. Lin // J. Clin. Med. – 2016. – V. 5, № 10. – P. 91.

455. Vervoort S. J. A family of pleiotropically acting microRNAs in cancer progression, miR-200: potential cancer therapeutic targets / H. F. Zhang, L. Y. Xu, E. M. Li // Curr. Pharm. Des. – 2014. – V. 20, № 11. – P. 1896–1903.

456. Vervoort S. J. The role of SRY-related HMG box transcription factor 4 (SOX4) in tumorigenesis and metastasis: friend or foe? / S. J. Vervoort, R. van Boxtel, P. J. Coffer // Oncogene. – 2013. – V. 32, № 29. – P. 3397–3409.

457. Video-assisted transsternal radical esophagectomy: three-field lymphadenectomy without thoracotomy for esophageal cancer / S. Kanaya, T. Matsushita, J. Komori [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 1999. – V. 9, № 5. – P. 353–357.

458. Vulliet H. De l’esophagoplastik et de ses diverses modifications / H. Vulliet H. // Sem. Med. – 1911. – № 45. – P. 529–530.

459. Wang L. Personalized medicine of esophageal cancer / L. Wang, H. Y. Yang, Y. Q. Zheng // J. Cancer Res. Ther. – 2012. – V. 8, № 3. – P. 343–347.

460. What should be the gold standard for the surgical component in the treatment of locally advanced esophageal cancer: transthoracic versus transhiatal esophagectomy / A. Kutup, M. F. Nentwich, E. Bollschweiler [et al.] // Ann. Surg. – 2014. – V. 260, № 6. – P. 1016–1022.

461. Woven polydioxanone biodegradable stents: a new treatment option for benign and malignant oesophageal strictures / S. M. Stivaros, L. R. Williams, C. Senger [et al.] // Eur. Radiol. – 2010. – V. 20, № 5. – P. 1069–1072.

462. Wu C. R. Experience on resection of carcinoma of the esophagus and gastric cardia in consecutive 709 cases without anastomotic leaking and operative mortality] / C. R. Wu // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 1993. – V. 15, № 5. – P. 362–364.

463. Zaaijer J.H. Erfolgriche transpleurale Resection eines Kardiakarzinoms / J.H. Zaaijer // Bruns' Beitr. Klin. Chir. – 1913. – № 83. – P. 419.

464. Zaenker P. Serologic autoantibodies as diagnostic cancer biomarkers-a review / P. Zaenker, M. R. Ziman // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2013. – V. 22, № 12. – P. 2161–2181.

465. Zhi H. Esophago-gastric mucosal anastomosis with staples after resection of cancer of the esophagus and gastric cardia] / H. Zhi, P. Mei, A. Hao // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 1998. – V. 20, № 6. – P. 454–456.

466. Zieren H. U. Prospective randomized study of one- or two-layer anastomosis following oesophageal resection and cervical oesophagogastrostomy / H. U. Zieren, J. M. Muller, H. Pichlmaier // Br. J. Surg. – 1993. – V. 80, № 5. – P. 608–611.

ДОДАТОК А
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Prognostic significance of microRNA-200b and ERCC1 expression in tumor cells of patients with esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krakhmalev, N. V. Malyshok, T. V. Zadvornyi, T. V. Borikun, T. M. Yalovenko // Exp. Oncol. – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 167–171. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

2. Виживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 76–82. (*Особистий внесок: аналіз світової літератури, статистичне узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка графічних матеріалів до публікації.*)

3. Methods of stent placement in patients with upper-third and middle-third esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krahmalyov, R. I. Frydel, O. Y. Dobrzhanskyi // J. Education, Health and Sport. – 2019. – V. 9, № 11. – P. 76–99. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

4. Кіркілевський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // Клін. онкологія. – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

26. Пат. 124380 Україна, МПК (2018.01) А 61 В 17/00, А 61 М 27/00. Спосіб хірургічного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу

стравоходу / Кіркілевський С. І., Крахмальов П. С., Кондрацький Ю. М., Фридель Р. І. ; Національний інститут раку. – № u201709521 ; заявл. 29.09.2017 ; опубл. 10.04.2018. – Бюл. 7. (*Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патента*.)

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

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

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

31. Радикальне лікування хворих на рак верхньогрудної частини стравоходу / С. І. Кіркілевський, П. С. Крахмальов, С. М. Крахмальов, Р. І. Фридель // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику

охорони здоров’я України : матеріали IV Міжнар. мед. конгресу, 15–17 квітня 2015. – Київ, 2015. – С. 28.

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

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

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

ДОДАТОК Б
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

– Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ukraine Pathophysiology and biobank conference Multilevel prevention and diagnosis in oncology», 1–2 лютого 2018 р., м. Харків – усна доповідь «50-річний досвід лікування хворих на рак стравоходу».

– Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання діагностики та лікування пухлин грудної порожнини», 26–27 квітня 2018 р., м. Вінниця – усна доповідь «Комбіноване лікування раку стравоходу».

– Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення у лікуванні пухлин шлунково-кишкового тракту», 20–21 вересня 2018 р., м. Київ. – усна доповідь «Сучасні тенденції та підходи в лікуванні раку стравоходу».

– Науково-практична конференція з міжнародною участю Таврійської онкологічної школи «Актуальні питання міждисциплінарної взаємодії в онкології», 22–23 серпня 2019 р., м. Херсон – усна доповідь «Сучасні тенденції і підходи в лікуванні раку стравоходу».

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

[illegible]

[illegible]

[illegible]