

РОЗДІЛ 4

КОНСЕРВАТИВНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНІХ ТА СЕРЕДНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ

Основним лікуванням, що застосовується у світі для лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу, є консервативна терапія. Зокрема, це радіотерапія, хіміотерапія та найбільш ефективна та популярна на сьогодні радіохіміотерапія (*Definitive chemoradiation*).

Підвищення ефективності радіотерапії, радіохіміотерапії, визначення оптимального алгоритму хіміопроменевої дії на РВВС (оптимальні режими радіо-/хіміотерапії, оптимальні комбінації цитостатиків та шляхи їх введення) та розробка радикального методу лікування таких хворих з урахуванням результатів консервативної терапії є одним із завдань нашого дослідження.

Шляхи її вирішення ми вбачали, з одного боку, в розширенні меж опромінення для залучення осередків регіонарного метастазування, вибору оптимальної сумарної вогнищевої дози, а також в посиленні девіталізуючого ефекту опромінення оптимальним підбором найбільш ефективних схем поліхіміотерапії та шляхів введення цитостатиків.

4.1. Самостійна променева терапія у хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу

4.1.1. Методика лікування. Комбіноване лікування хворих на рак стравоходу з використанням передопераційної променевої терапії у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку застосовується з 1969 року (на той час відділення торакальної онкології Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології). Проведені в ті роки радіобіологічні дослідження показали переваги інтенсивно-концентрованого фракціонування дози і після періоду нетривалих пошуків, у 1975 році сформувалася остаточна методика лікування із використанням

інтенсивно-фракціонованого лікування [73]. Це була дистанційна теле-γ-терапія на кобальтовій (Co^{60}) установці «РОКУС» у режимі секторного коливання або ротації, що проводилася після топометричної розмітки пухлини на основі розрахунків рентгенограм. Максимальну терапевтичну дозу підводили на ділянку пухлини з захопленням навколишніх полів шириною в 2 см. Променеву терапію проводили щоденно 5 разів на тиждень. Разова вогнищева доза складала 5 Гр, СВД – 30 Гр. При РСЧВВС така променева терапія проводилася у якості передопераційної, а при РВВС – як самостійне лікування.

ПТ вважали показаною усім пацієнтам з РС. До місцевих протипоказань відносили: загрозу розпаду пухлини, кровотечу з пухлини; до загальних: наявність вираженої супутньої патології і вік хворих понад 60–65 років. У подальшому вікова межа була зміщена до 70 років і вище.

Але у 1989 році було встановлено, що у 35 % прооперованих хворих розвивалися рецидиви в ділянці стравохідних анастомозів, а метастази в лімфовузлах середостіння – майже в 20 %. З 1990 року методика передопераційної радіотерапії була модифікована з метою розширення полів опромінення. Подібна доля спіткала й методику ПТ у хворих на РВВС. Зона опромінення була розширена – був захоплений або весь грудний стравохід з усім середостінням, або всі верхні відділи стравоходу із надключичними регіонами та верхнє середостіння з урахуванням від локалізації пухлини у стравоході. Це робили для ураження пухлинних клітин у власній внутрішньоорганній лімфатичній системі стравоходу на всьому його протязі, а також у періорганному параезофагеальному регіоні метастазування. На зону пухлини, як і раніше, підводили 30 Гр за 6 фракцій, а на додаткову зону опромінення – тільки 20 Гр за 4 фракції.

Багатьом хворим на РВВС, після проведення одного курсу променевої самостійної терапії, проводили другий курс променевої терапії зазвичай через 2–3 або 4 тижні після закінчення першого курсу променевої терапії. За методикою, дозами опромінення він був аналогічний першому. Показами до цього були значний терапевтичний ефект після проведеного курсу променевої

терапії, високе розташування пухлини, що позбавляло хворого можливості бути кандидатом на оперативне лікування, відсутність протипоказів для продовження променевої терапії.

4.1.2. Загальна характеристика хворих. У основну групу залучено хворих на РВВС, яким проводилася ПТ як самостійний метод лікування. Всього у групі було 80 хворих, чоловіків – 72 (90,00 %), жінок – 8 (10,00 %), віком від 37 до 85 років, середній вік складав 57,9 років.

Лише в 1 (0,80 %) хворого патоморфологічно був верифікований залозисто-плоскоклітинний рак, у всіх інших хворих (79 (99,20 %) був верифікований плоскоклітинний рак.

Розподіл хворих на РВВС в основній групі за стадіями TNM та клінічними стадіями (ВООЗ) наданий у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл хворих на РВВС за стадіями TNM та клінічними стадіями (ВООЗ)

Стадія	TNM	Розподіл хворих			
		за стадіями TNM		за клінічними стадіями (ВООЗ)	
		п	%	п	%
2А	T2N0M0	16	20,00	30	37,5
	T3N0M0	14	17,50		
2В	T2N1M0	1	1,25	1	1,25
3	T3N1M0	37	46,25	43	53,75
	T4N0M0	1	1,25		
	T4N1M0	5	6,25		
4	T3N0M1	1	1,25	6	7,50
	T3N1M1	4	5,00		
	T4N1M1	1	1,25		
Всього		80	100,00	80	100,00

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

Гістологічно також лише в 1 (0,29 %) хворого був верифікований залозисто-плоскоклітинний рак, у всіх інших – плоскоклітинний рак (347 (99,71 %)).

Розподіл хворих на РСЧВВС у порівняльній групі за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3) наданий у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Розподіл хворих на РСЧВВС за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3)

Стадія	TNM	Розподіл хворих			
		за стадіями TNM		за клінічними стадіями (BOO3)	
		n	%	n	%
2A	T2N0M0	61	17,53	127	36,49
	T3N0M0	66	18,97		
2B	T2N1M0	8	2,30	8	2,30
3	T3N1M0	132	37,93	161	46,26
	T4N0M0	5	1,44		
	T4N1M0	24	6,90		
4	T3N0M1	17	4,89	52	14,94
	T3N1M1	27	7,76		
	T4N1M1	8	2,30		
Всього		348	100,00	348	100,00

Як можна побачити з наведених даних, основна та порівняльна група були тотожні за усіма визначеними ознаками – в обох групах значно переважали чоловіки, середній вік хворих був ідентичний, практично в усіх хворих був верифікований плоскоклітинний рак. За стадіями в обох групах практично половину хворих склали хворі з 3 клінічною стадією, основну частку з яких склали хворі з T3N1M0. Більше третини в обох групах склали хворі з 2A стадією хвороби, а до 15 % в обох групах – хворі з 4 стадією з домінуванням T3N1M1. Хворі з 2B стадією склали майже 2 % в обох групах.

Отже, за необхідними ознаками основна та порівняльна групи були тотожні та подальший порівняльний аналіз лікування між цими групами є доцільним.

4.1.3. Результати лікування хворих. Основна та порівняльна групи для подальшого аналізу результатів лікування були розподілені на 2 підгрупи кожна: хворі, які отримали 1 курс ПТ з СВД 30 Гр; хворі, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр кожний (30+30 Гр) за вищеописаними методиками.

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

Кількість хворих в підгрупах була достатня, а вибірки є репрезентативними.

У якості аналізу результатів лікування ми не вважали за необхідне у даному дослідженні оцінювати безпосередні результати лікування, тому що, на нашу думку, саме віддалені результати лікування у контексті даного дослідження є об'єктивними показниками ефективності лікування та мають шукану наукову цінність.

Спочатку ми оцінили та порівняли віддалені результати лікування у хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини.

Вживаність хворих після ПТ залежно від локалізації пухлини узагальнено в таблиці 4.3 та на рисунку 4.1.

Таблиця 4.3

Вживаність хворих після ПТ в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини, %

Тривалість спостереження (міс.)	Група хворих	
	основна, n = 80	порівняльна, n= 348
6	51,22 ± 5,52	45,01 ± 2,66
12	17,93 ± 4,32	19,50 ± 2,14
18	12,80 ± 3,77	9,75 ± 1,61
24	6,40 ± 2,77	7,95 ± 1,47
30	3,84 ± 2,17	6,70 ± 1,36
36	3,07 ± 1,99	5,72 ± 1,28

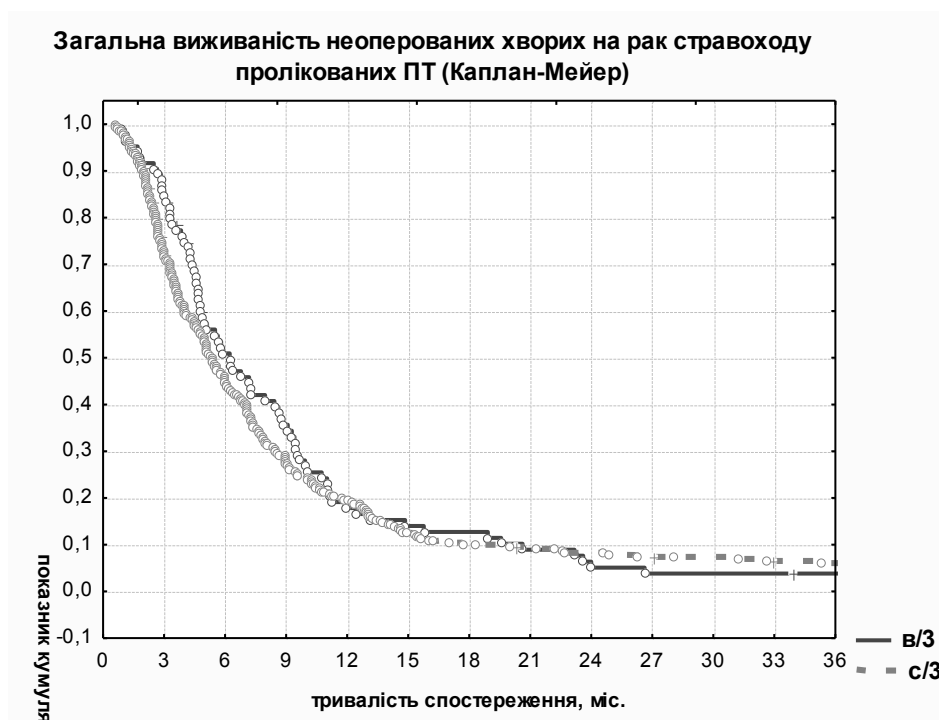


Рис. 4.1. Вживаність хворих після променевої терапії в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

За наведеними даними, після ПТ у хворих на РВВС віддалені результати лікування виявилися кращими, ніж у хворих на РСЧВВС до 18 міс. спостереження, але розбіжності не є достовірними (за лонг-ранговими критеріями $p = 0,51796$; $p > 0,05$). Це підтверджують медіана та середня тривалість життя (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Медіана та середня тривалість життя у хворих після ПТ в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини

Локалізація первинної пухлини	Медіана життя, міс.	Середня тривалість життя, міс.
РВВС	5,72	$9,19 \pm 1,19$
РСЧВВС	5,11	$10,29 \pm 1,00$
Разом	5,21	$10,08 \pm 0,84$

Були оцінені ризики миттєвої смерті хворих на РС після ПТ (рис. 4.2) та залежно від локалізації первинної пухлини (рис. 4.3, 4.4)



Рис. 4.2. Оцінки ризику смерті хворих на РС після променевої терапії: МНК – метод найменших квадратів

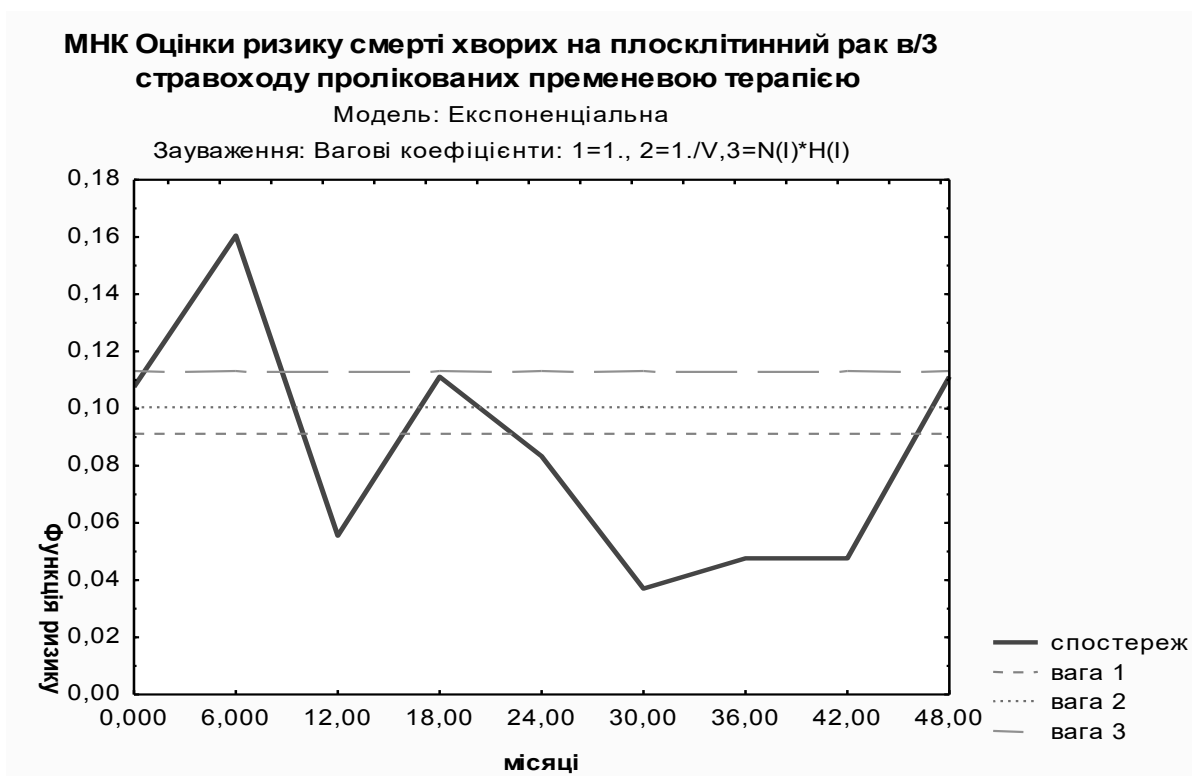


Рис. 4.3. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після ПТ: МНК – метод найменших квадратів

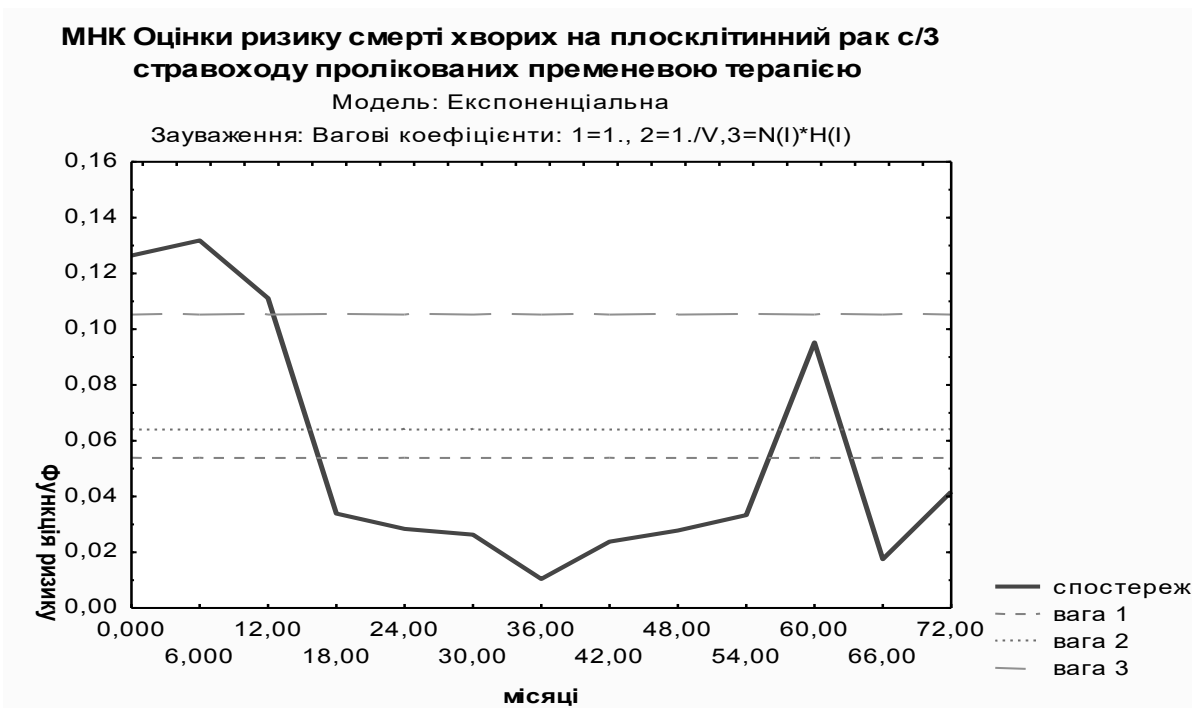


Рис. 4.4. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після ПТ: МНК – метод найменших квадратів

Як видно з рисунка 4.3, найбільший ризик смерті у хворих на РС після ПТ є через 6 міс., але потім він знижується до мінімального та у поодиноких хворих, які жили тривалий час, починає зростати після 5 років спостереження.

Ризик смерті хворих на РВВС після ПТ також максимальний через 6 міс., але надалі він зменшується, маючи істотний підйом через 18 міс. спостереження та починає зростати з 42 міс. для тих поодиноких хворих, що прожили довготривалий час.

У хворих на РСЧВВС також після проведення ПТ ризик є максимальним на 6 міс. спостереження, потім він знижується та є мінімальним до 54 міс. спостереження, але потім зростає (також для хворих, які довго жили) (див. рис. 4.4).

Віддалені результати ПТ хворих на РС залежно від локалізації первинної пухлини ми оцінили та порівняли у групах дослідження залежно від кількості курсів ПТ, тобто, з СВД 30 Гр та 30+30 Гр (загальна 60 Гр), а виживаність хворих після ПТ наведена в таблиці 4.5 та на рисунку 4.5.

Таблиця 4.5

Виживаність хворих після ПТ залежно від кількості курсів ПТ, %

Тривалість спостереження, міс.	Кількість курсів ПТ	
	1 курс ПТ (СВД 30 Гр)	2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр)
6	39,05 ± 3,01	55,56 ± 3,96
12	14,84 ± 2,21	24,95 ± 3,51
18	7,03 ± 1,60	14,16 ± 2,84
24	5,82 ± 1,47	9,44 ± 2,39
30	4,99 ± 1,37	7,34 ± 2,14
36	4,08 ± 1,26	6,61 ± 2,05
42	3,81 ± 1,23	5,87 ± 1,95
48	3,54 ± 1,21	4,41 ± 1,72
54	3,03 ± 1,13	2,94 ± 1,42
60	2,78 ± 1,09	1,47 ± 1,02

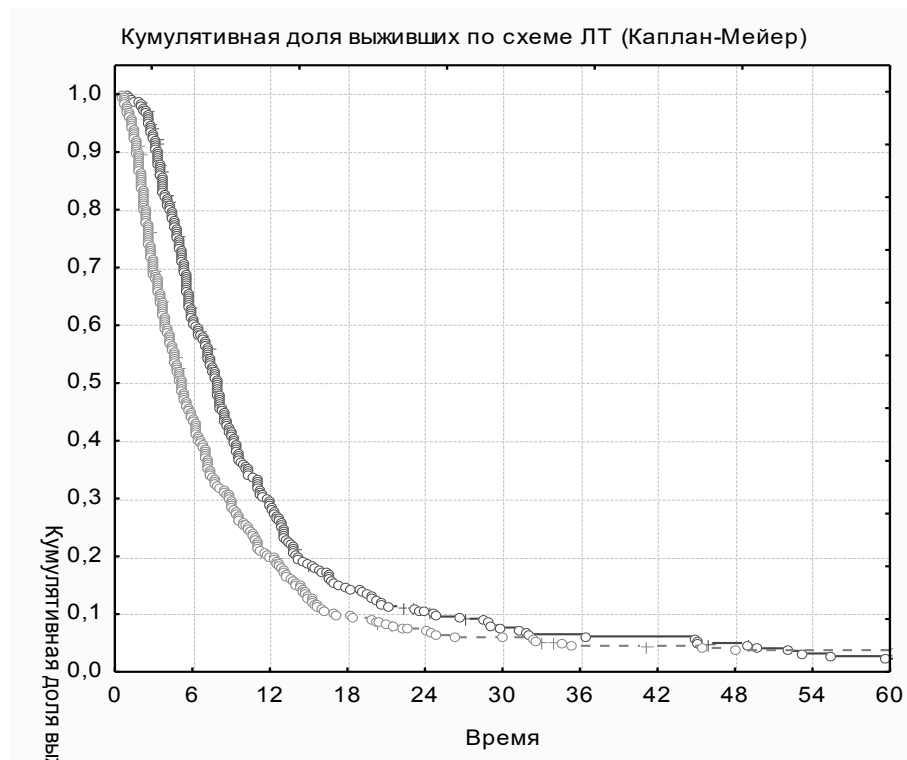


Рис. 4.5. Вживаність хворих на РС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ: синя лінія – 2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс ПТ 30 Гр

З наведених даних, достовірно кращі результати після ПТ, як самостійного методу лікування, у хворих на РС, які отримали 2 курси ПТ, порівняно з хворими, які отримали 1 курс ПТ (за лонг-ранговими критеріями $p = 0,00415$; $p < 0,05$). Це підтверджують медіана та середня тривалість життя (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ

Кількість курсів ПТ	Медіана життя, міс.	Середня тривалість життя, міс.
1 курс ПТ (СВД 30 Гр)	4,52	$9,43 \pm 1,23$
2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр)	6,56	$10,32 \pm 0,93$
Разом	5,21	$10,08 \pm 0,84$

Були оцінені ризики миттєвої смерті хворих на РС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ.

У хворих на РС, які отримали 1 курс ПТ з СВД 30 Гр найбільший ризик смерті через 6 міс. після лікування, потім він знижується та є невеликим упродовж всього періоду спостереження (рис. 4.6).

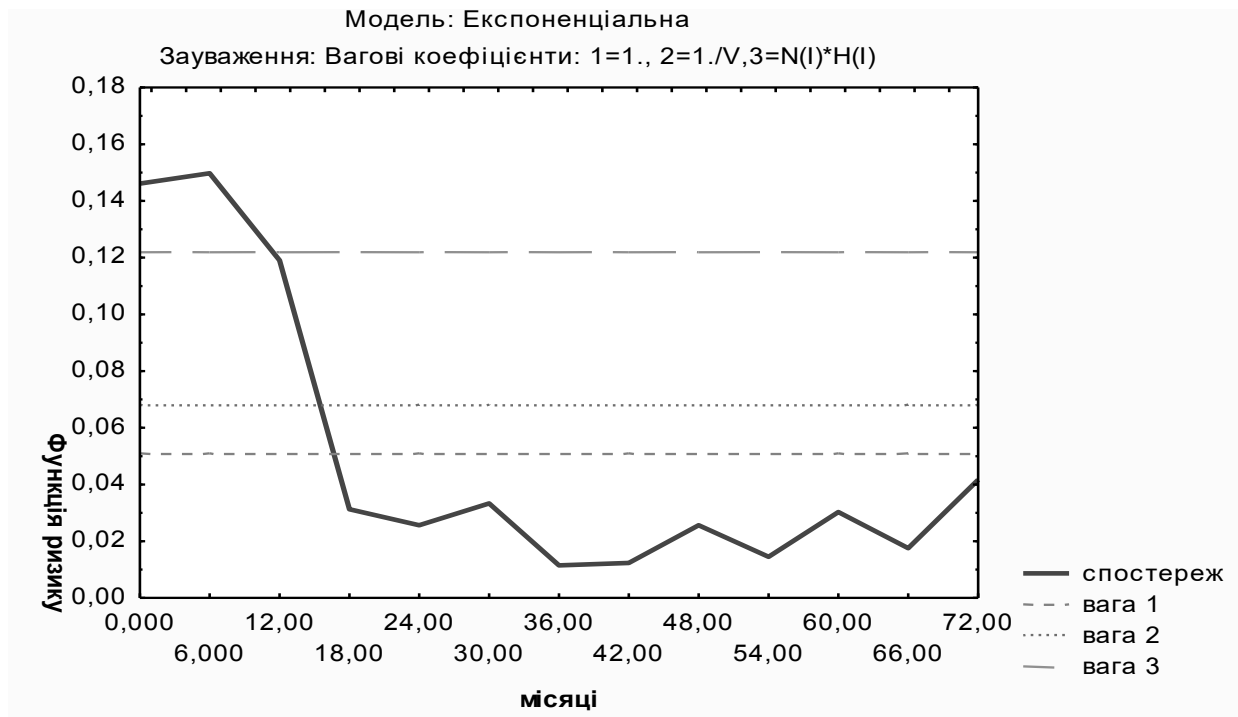


Рис. 4.6. Оцінки ризику смерті хворих на РС після 1 курсу ПТ (СВД 30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

У хворих на РС, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр кожен, найбільший ризик смерті також є через 6 міс. після лікування, потім він знижується та стає мінімальним з 30 до 36 міс. спостереження, після чого починає повільно зростати (рис. 4.7).

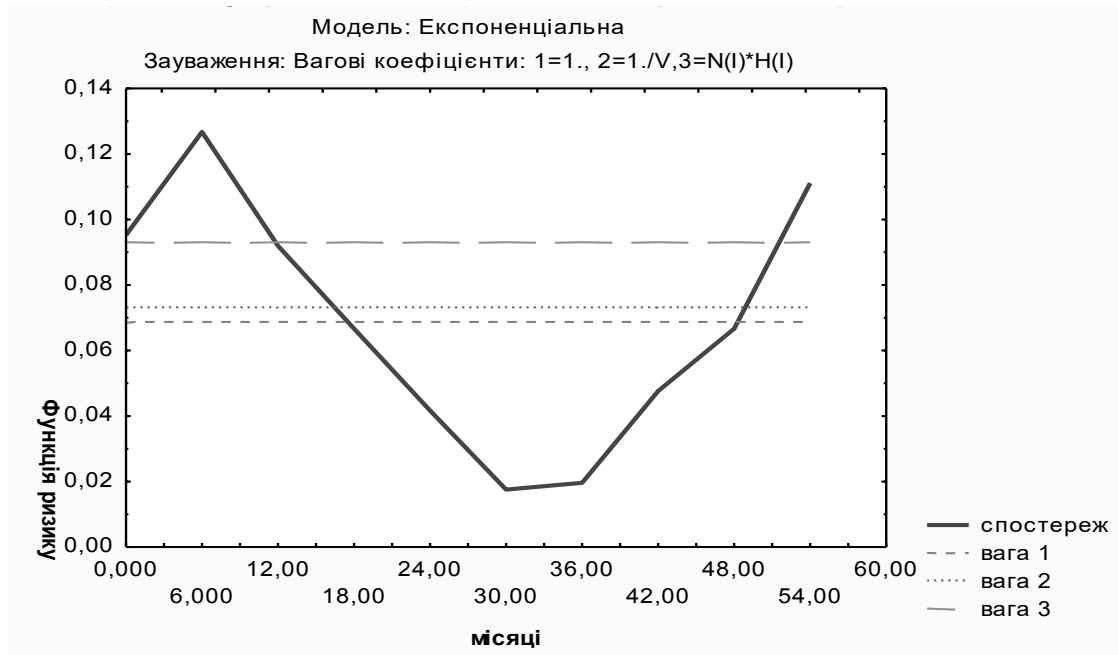


Рис. 4.7. Оцінки ризику смерті хворих на РС після 2 курсів ПТ (СВД 30+30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

За наведеними даними, достовірно кращі результати лікування хворих на РС в обох групах дослідження після ПТ, що проводилася 2 курсами з СВД по 30 Гр кожний, ніж у хворих, де проводився лише 1 курс ПТ з СВД 30 Гр. Враховуючи отримані дані, ми оцінили та порівняли результати лікування у хворих окремо в основній та порівняльній групах залежно від кількості курсів ПТ.

Вживаність хворих на РВВС з урахуванням кількості курсів ПТ наведена нижче в таблиці 4.7 та схематично на рисунку 4.8.

Таблиця 4.7

Вживаність хворих на РВВС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ, %

Тривалість спостереження, міс.	Кількість курсів ПТ	
	1 курс ПТ (СВД 30 Гр)	2 курси ПТ(СВД 30+30 Гр)
6	35,59 ± 8,82	58,76 ± 7,07
12	3,56 ± 3,49	26,12 ± 6,44
18	1,78 ± 2,49	17,41 ± 5,57
24	0,89 ± 1,53	6,53 ± 3,64
30	0,44 ± 0,89	2,18 ± 2,15

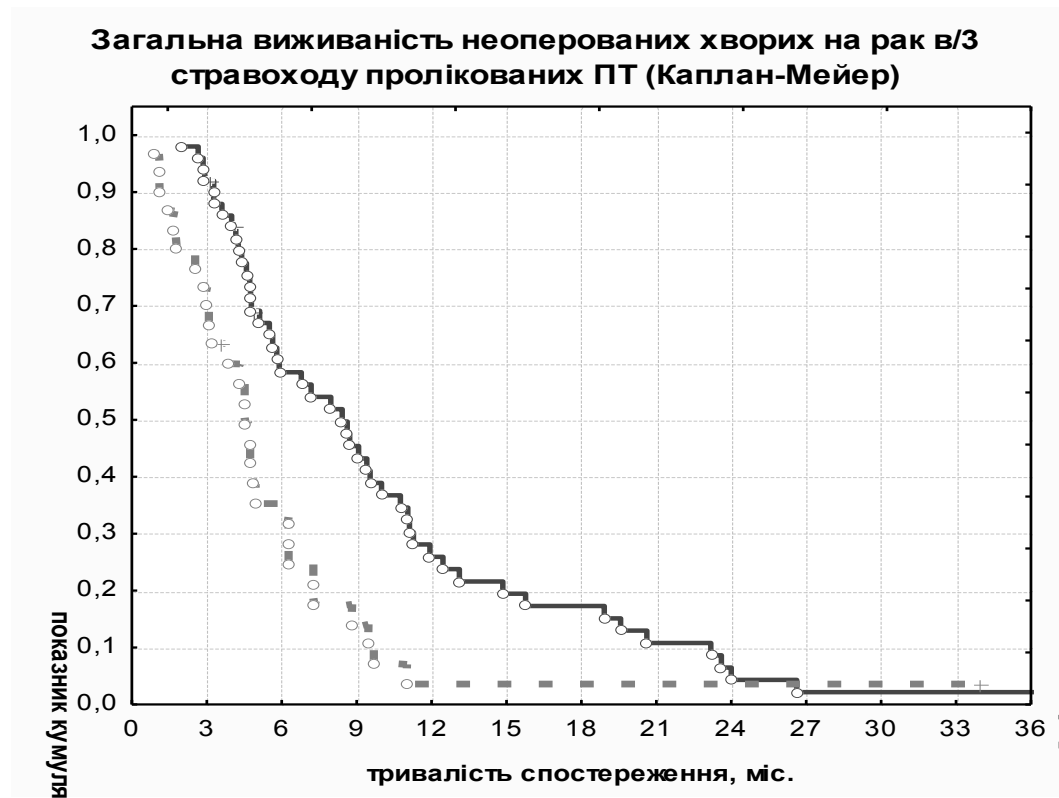


Рис. 4.8. Виживаність хворих на РВВС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ: синя лінія – 2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс ПТ 30 Гр

З наведених даних, достовірно кращі результати ПТ, як самостійного методу лікування, у хворих на РВВС, які отримали 2 курси ПТ, порівняно з хворими на РВВС, які отримали лише 1 курс ПТ (за лонг-ранговими критеріями $p = 0,00819$; $p < 0,05$). Таким отриманим даним відповідають медіана та середня тривалість життя (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РВВС після ПТ залежно від кількості курсів ПТ

Кількість курсів ПТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
1 курс (СВД 30 Гр)	4,52	$5,63 \pm 1,09$
2 курси (СВД 30+30 Гр)	7,57	$10,08 \pm 1,26$
Разом	5,72	$9,19 \pm 1,19$

Відповідно, були оцінені ризики миттєвої смерті у хворих на РВВС на різних строках спостереження залежно від кількості курсів ПТ.

У хворих на РВВС, які отримали 1 курс ПТ з СВД 30 Гр, ризик смерті максимальний через 6 міс. після лікування, але потім він повільно зменшується та є мінімальним з 12 міс. спостереження (рис. 4.9).

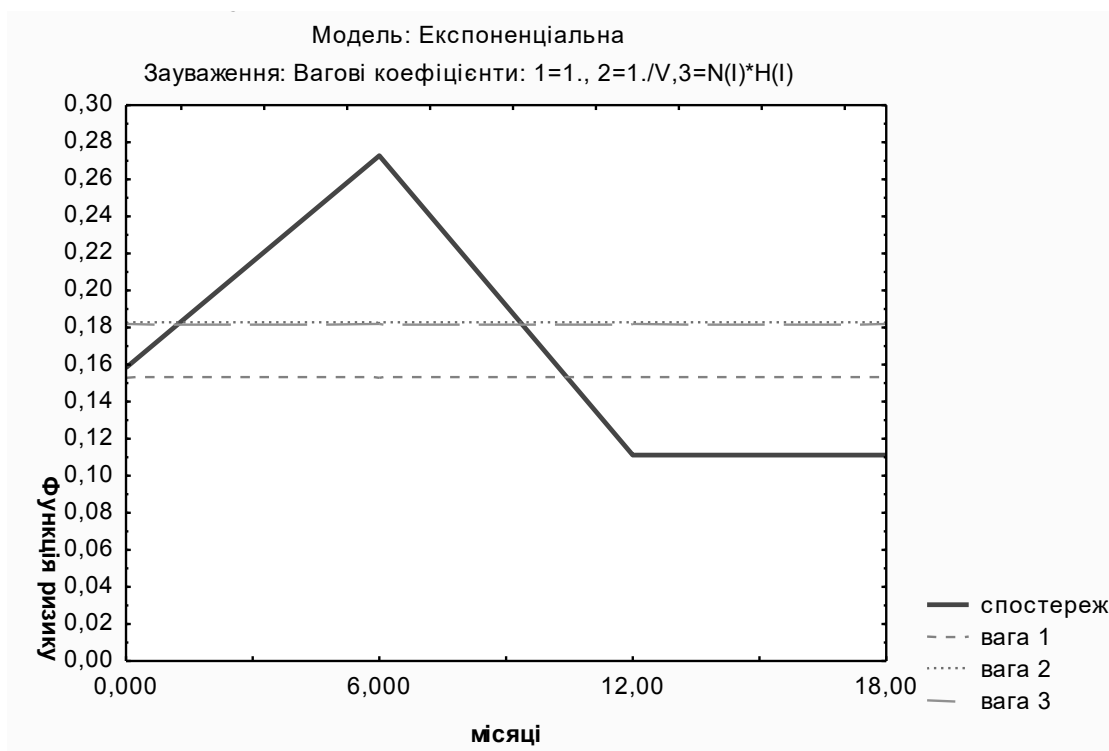


Рис. 4.9. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після 1 курсу ПТ (СВД 30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

У хворих на РВВС, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр кожен, найбільшим ризик смерті також є через 6 міс. після лікування, потім він знижується та є мінімальним на 12 міс. спостереження, але потім стрімко зростає та є максимальним у період 18–24 міс. Після цього він зменшується та з 30 міс. залишається стабільним (рис. 4.10).

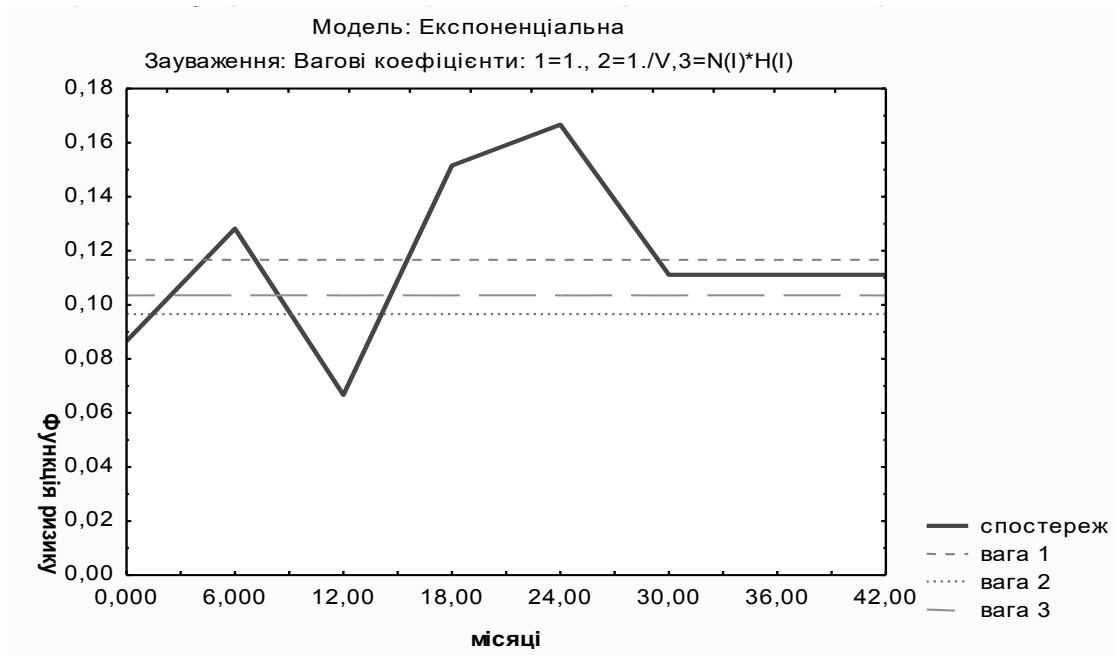


Рис. 4.10. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після 2 курсів ПТ (СВД 30+30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

Вживаність хворих на РСЧВВС залежно від кількості курсів ПТ наведено у таблиці 4.9 та на рисунку 4.11.

Таблиця 4.9

Вживаність хворих на РСЧВВС після ПТ залежно від кількості курсів, %

Тривалість спостереження, міс.	Кількість курсів ПТ	
	1 курс ПТ (СВД 30 Гр)	2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр)
6	39,48 ± 3,20	54,13 ± 4,77
12	16,23 ± 2,43	24,43 ± 4,18
18	7,46 ± 1,74	12,70 ± 3,27
24	6,10 ± 1,59	10,75 ± 3,04
30	5,16 ± 1,48	9,73 ± 2,92
36	4,18 ± 1,35	8,64 ± 2,79
42	3,90 ± 1,32	7,56 ± 2,64
48	3,62 ± 1,28	5,40 ± 2,29
54	3,11 ± 1,20	4,32 ± 2,07
60	2,85 ± 1,15	2,16 ± 1,50

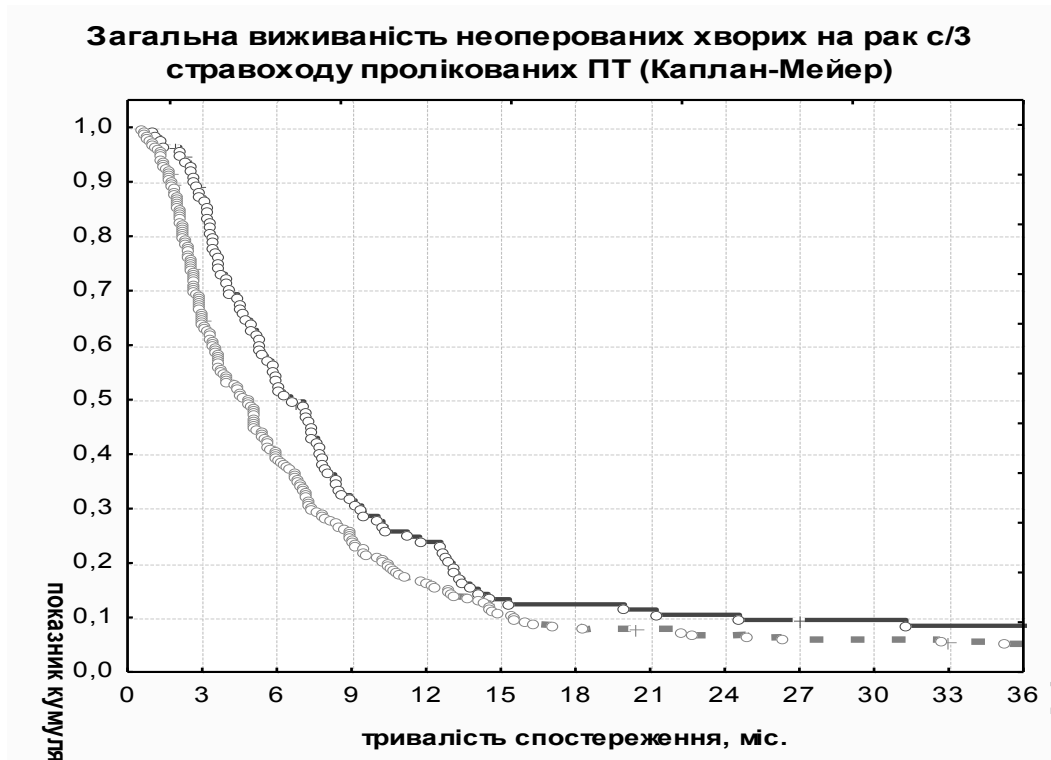


Рис. 4.11. Виживаність хворих на РСЧВВС після променевої терапії залежно від кількості курсів ПТ: синя лінія – 2 курси ПТ (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс ПТ 30 Гр

З наведених даних кращі результати після ПТ, як самостійного методу лікування, у хворих на РСЧВВС, які отримали 2 курси ПТ порівняно з хворими на РСЧВВС, які отримали лише 1 курс ПТ, причому ці розбіжності є майже достовірними (за лонг-ранговими критеріями $p = 0,05666$; $p > 0,05$), що підтверджують значення медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на РСЧВВС після ПТ
залежно від кількості курсів ПТ**

Променева терапія	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
1 курс (СВД 30 Гр)	4,52	$9,92 \pm 1,37$
2 курси (СВД 30+30 Гр)	6,07	$10,43 \pm 1,23$
Разом	5,11	$10,29 \pm 1,00$

Були оцінені ризики миттєвої смерті хворих на РСЧВВС після ПТ. Ризик смерті хворих на РСЧВВС після 1 курсу ПТ є найбільш високим протягом року після лікування, але потім він стрімко знижується та є мінімальним протягом всього періоду спостереження (рис. 4.12).

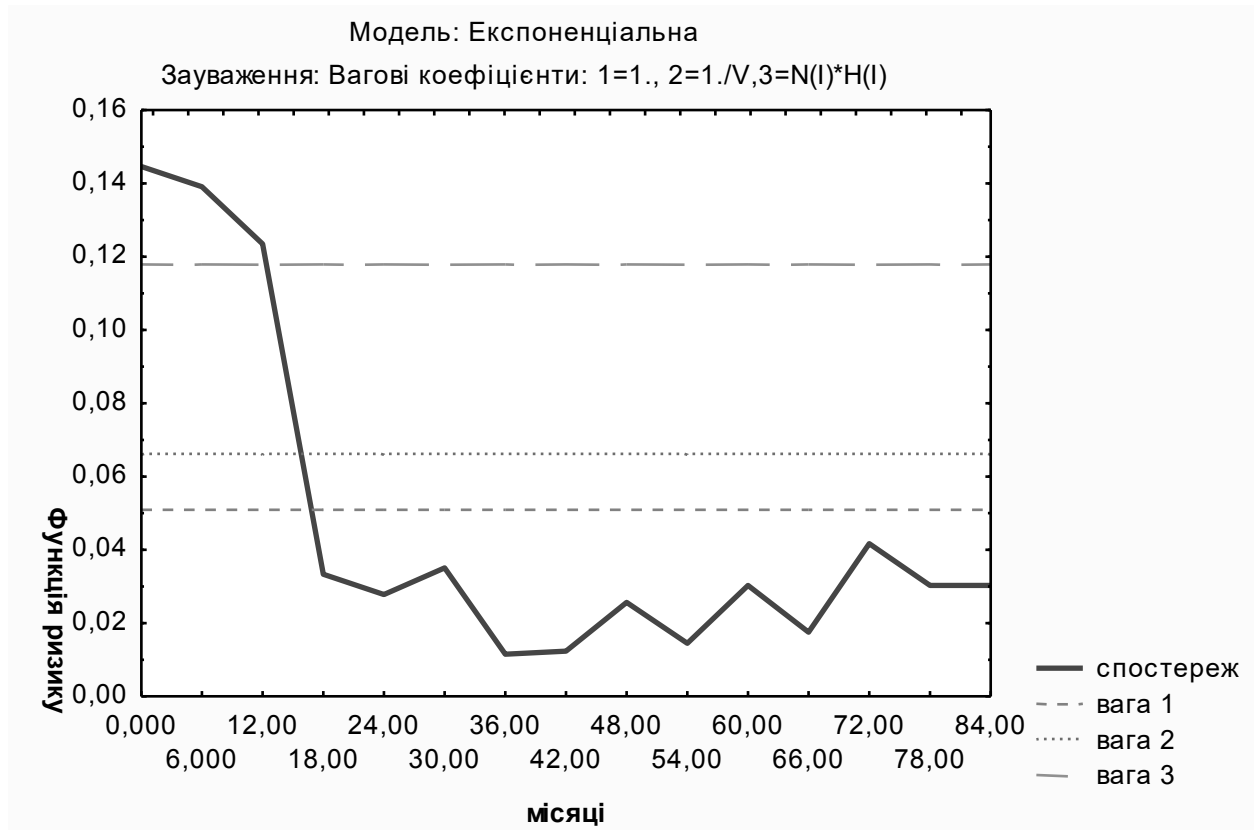


Рис. 4.12. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після 1 курсу ПТ (СВД 30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

Ризик смерті хворих на РСЧВВС після 2 курсів ПТ є найвищим через 6 міс. після лікування, але потім він стрімко знижується та є мінімальним до кінця 4 року спостереження, після чого починає зростати (рис. 4.13).

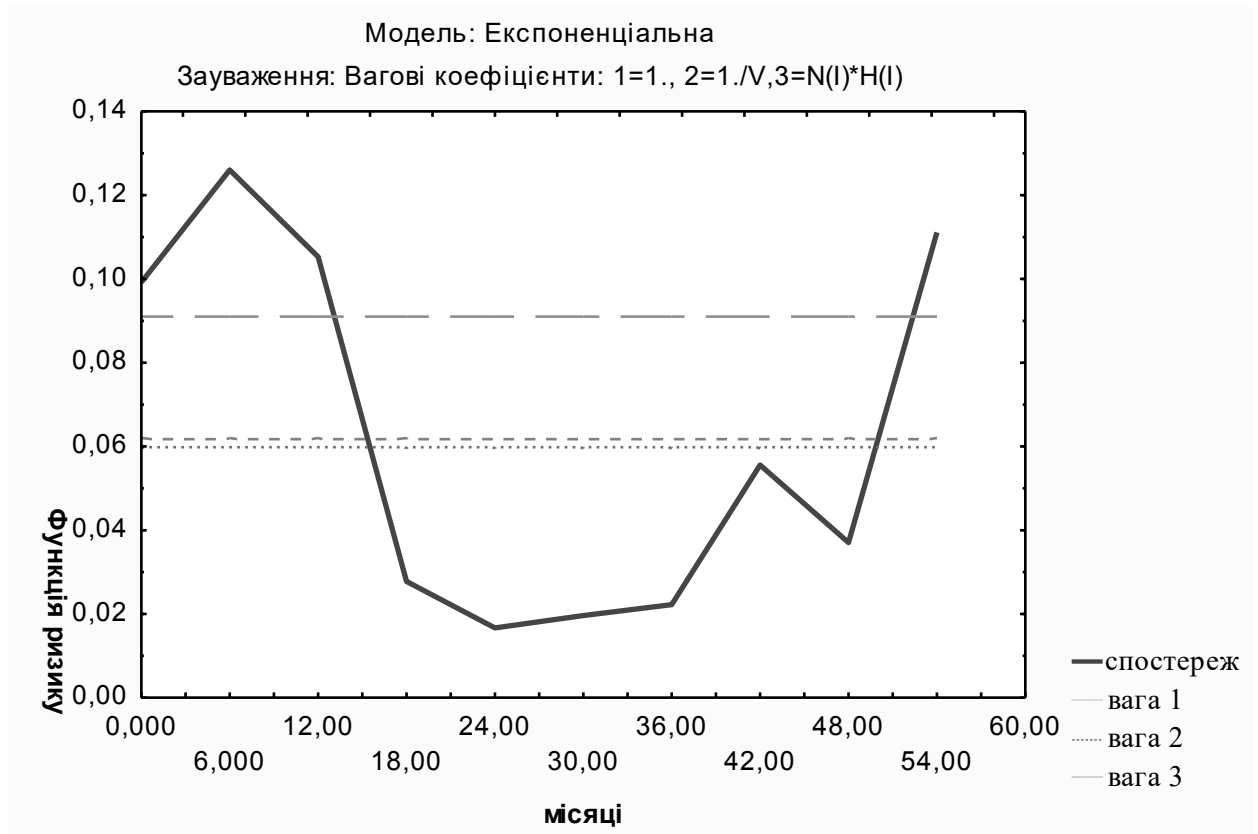


Рис. 4.13. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після 2 курсів ПТ (СВД 30+30 Гр): МНК – метод найменших квадратів

З наведених даних, в обох групах кращі віддалені результати продемонстрували хворі, яким проводили 2 курси ПТ, причому в основній групі ці відмінності є достовірними.

Нижче ми порівняли виживаність хворих окремо після 1 курсу та після 2 курсів ПТ залежно від локалізації первинної пухлини.

На рисунку 4.14 проілюстровано виживаність хворих: 5 міс. спостереження після 1 курсу ПТ результати виживаності в обох групах дослідження є порівнянними, але потім кращі результати виживаності у хворих на РСЧВВС. При оцінці лонг-ранових критеріїв між групами відмінності не є достовірними ($p = 0,31133$; $p > 0,05$). Це підтверджують вивчені значення медіани та середньої тривалості життя у цих хворих (табл. 4.11).

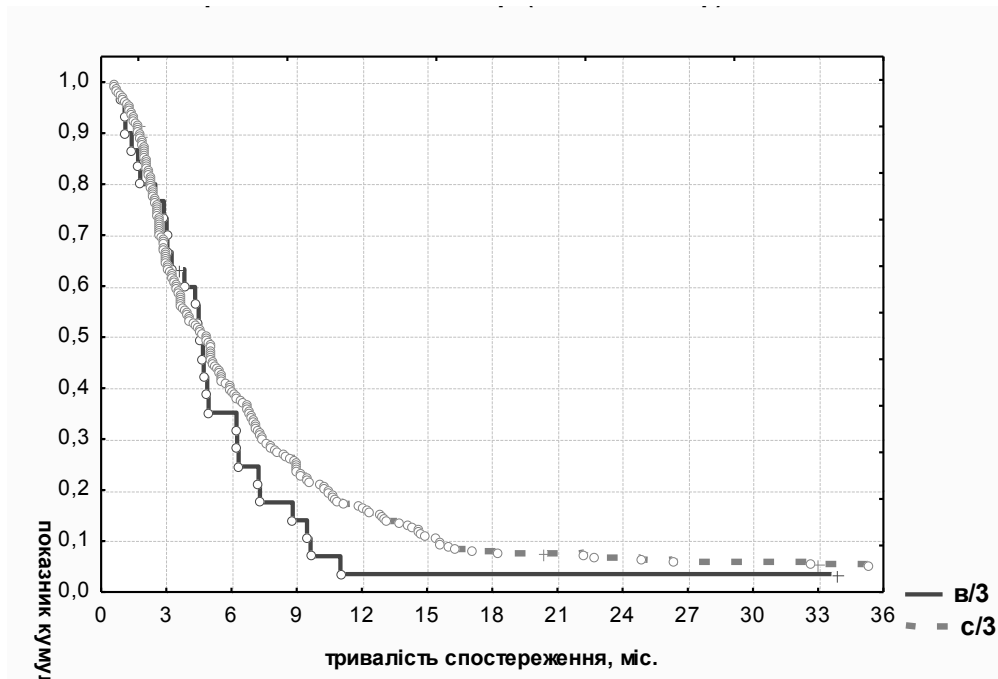


Рис. 4.14. Вживаність хворих на РС після 1 курсу ПТ (СВД 30 Гр) в основній та групі порівняння залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Таблиця 4.11

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на після 1 курсу ПТ
залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	4,52	5,63 ± 1,09
РСЧВВС	4,52	9,92 ± 1,37
Разом	4,52	9,43 ± 1,23

З рисунка 4.15 видно, що виживаність хворих на РВВС має тенденцію до кращих показників, ніж у хворих на РСЧВВС після 2 курсів ПТ до 24 міс. спостереження, але при вивченні лонг-рангових критеріїв між групами ці розбіжності є майже достовірними ($p = 0,05666$; $p > 0,05$). Це має логічне відображення при вивченні показників медіани та середньої тривалості життя у цих хворих (табл. 4.12).

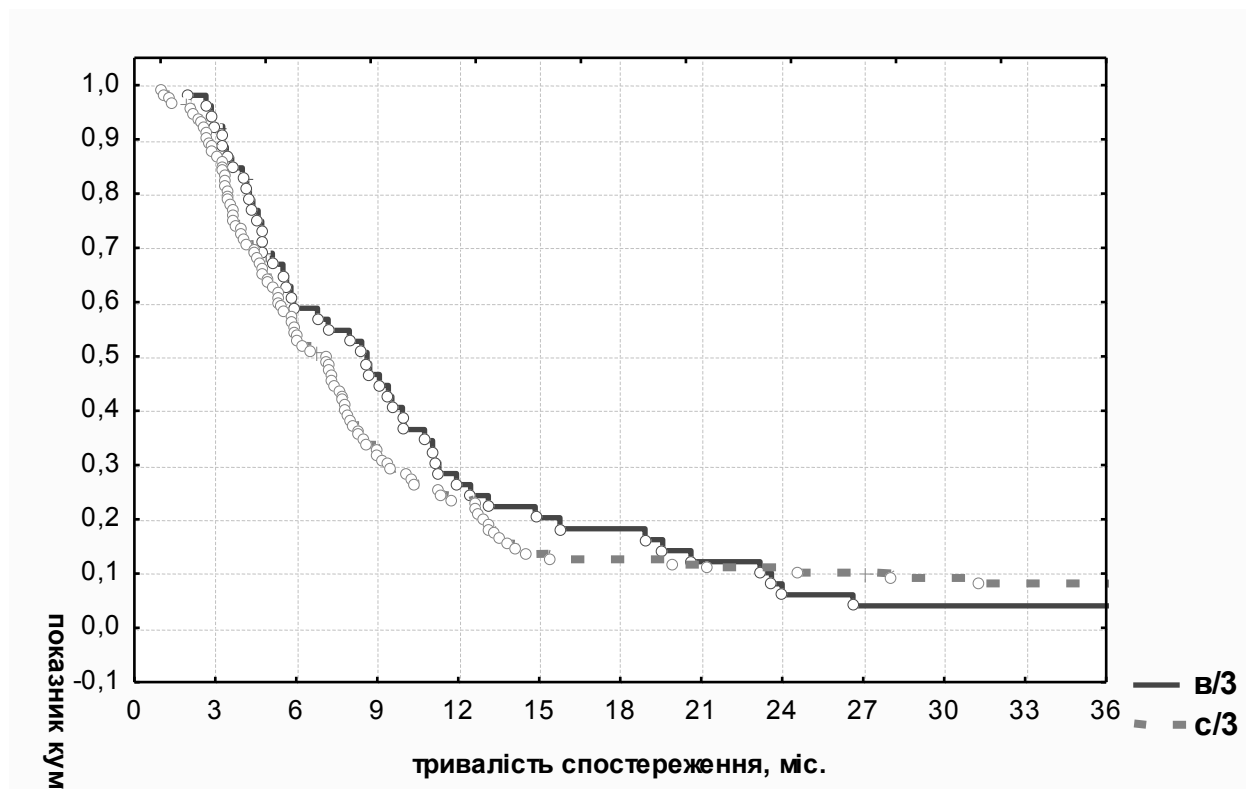


Рис. 4.15. Виживаність хворих після 2 курсів ПТ (СВД 30+30 Гр) в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Таблиця 4.12

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на після 2 курсів ПТ
залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	7,57	10,08 ± 1,26
РСЧВВС	6,07	10,43 ± 1,23
Разом	6,56	10,32 ± 0,93

Після аналізу наведених вище результатів лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу за допомогою самостійної ПТ можна відзначити наступне.

У хворих на РВВС та РСЧВВС кращі віддалені результати лікування у хворих, які отримали 2 курси ПТ з СВД 30 Гр кожний, причому всередині групи хворих на РВСС ці результати кращі достовірно. Цікаво, що результати лікування хворих на РВВС після проведення тільки одного курсу ПТ гірші, ніж у хворих на РСЧВВС, але у перших майже достовірно кращі результати після 2 курсів ПТ.

Ризики смерті в усіх групах дослідження є максимальними через півроку після ПТ. У хворих, які отримали 2 курси ПТ, вони починають зростати, на відміну від хворих, які отримали 1 курс ПТ. На нашу думку, це має виправдане підґрунтя: виживаність хворих на РС після самостійної ПТ вкрай низька, до більш віддалених строків спостереження після 1 курсу доживають поодинокі пацієнти, а серед тих, які отримали 2 курси ПТ, на віддалених строках спостереження залишається живими значно більше таких хворих, вони вмирають пізніше, ніж хворі після 1 курсу ПТ.

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

4.2. Самостійна радіохіміотерапія у хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу

Явно незадовільні результати лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу за допомогою самостійної ПТ диктують необхідність посилення цитостатичної та цитотоксичної дії на ракові клітини за допомогою інших видів лікування.

З вищенаведеного огляду літератури видно, що комбінація ПТ з ПХТ дозволила суттєво покращити результати лікування хворих на РС. Насамперед, це схеми ПХТ із застосуванням препаратів платини (платинові дуплети та триплети). В другу чергу, це залучення до схем лікування препаратів нового покоління, зокрема препаратів таксанової групи.

Окрім цього, перспективним саме при лікуванні хворих на РС нам здалося застосування селективної (внутрішньоартеріальної) ПХТ, що дає змогу створювати найбільшу концентрацію хіміопрепарату у локусі пухлини та зоні її регіонарних метастазів, що має підсилити пошкоджуючий ефект при ПТ.

4.2.1. Методика лікування. Під час проведення ПТ у хворих на РВВС та РСЧВВС застосовували різні схеми ХТ та ПХТ. Серед хворих, які отримували моно хіміотерапію, частка хворих отримувала препарати фторпіримідинової групи, зокрема фторафур внутрішньо по 200 мг 1–2 рази на добу, протягом всього курсу опромінення. Інші хворі отримували внутрішньовенно 2-разове введення під час ПТ адриаміцину (50 мг/м^2), внутрішньом'язове введення циклофосфану (200 мг) з інтервалом 21 день.

Частина хворих отримувала внутрішньовенну ПХТ без застосування препаратів платини з використанням етопозиду, лейковорину, 5-фторурацилу, блеоміцину, метотрексату, адриаміцину за стандартними схемами (розподіл хворих за схемами ПХТ буде наданий нижче).

З препаратами платини частка хворих отримувала платинові дуплети та триплети, зокрема із використанням схем ПХТ на тлі застосування адриаміцину, блеоміцину, лейковорину, 5-фторурацилу, етопозиду.

В останні десятиріччя, у зв'язку з появою препаратів таксанового ряду (доцетаксел та паклітаксел) та наявністю багатьох обнадійливих світових даних про більш високу ефективність платиновмісних схем ПХТ при РС із залученням таксанів, більш широко використовувалися схеми DCF та DC (TP).

У науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини протягом останніх 15 років широко вивчалися можливості внутрішньоартеріальної (селективної) ПХТ при РС та раку шлунка.

Значна частина хворих на РВВС та РСЧВВС отримувала РХТ з внутрішньоартеріальним введенням препаратів платини та таксанів.

Селективну (внутрішньоартеріальну) ПХТ проводили за методикою, розробленою в науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини та рентгенохірургії і регіонарної хіміотерапії Національного інституту раку. За цією методикою катетеризували судини, що кровопостачають пухлину, та створювали максимальну концентрацію цитостатика в пухлині та регіонарних лімфовузлах.

Катетеризацію артерій, які кровопостачають пухлину стравоходу, проводили трансаксиллярним доступом зліва під контролем ангіографії. Залежно від ангіоархітекtonіки, яку визначали під час ангіографії, у хворих на РВВС проводили катетеризацію нижньої щитоподібної артерії чи щитошийного стовбура. У хворих на РСЧВВС катетер встановлювали в ліву нижню діафрагмальну артерію, щитошийний стовбур або ліву внутрішню грудну артерію. Перевагу надавали саме трансаксиллярній методиці катетеризації на відміну від трансфеморальної, щоб пацієнт мав можливість вільно рухатись. До того ж, тривалість рентгеноедоваскулярної операції менша, а це знижує променеве навантаження на персонал та пацієнта. Цисплатин вводили за допомогою інфузомата «Infusomat fmS B. BRAUN» протягом 4–5-годинної інфузії. Після завершення інфузії катетер видаляли.

Для ангіографії використовували ангіограф Philips pulsera та агіографічний контраст ультравіст 370, памірей 300.

Діагностичне дослідження кровеносних судин пухлин стравоходу здійснювали в спеціальній операційній, оснащеній підсилювачем рентгенівського зображення, телемоніторами, цифровою системою для отримання й обробки зображення таргетних судин у реальному масштабі часу за допомогою функції дигітальної субтракції.

Застосовували армовані рентгеноконтрастні діагностичні катетери F-5 типу «Codra-3», IR-4,0 без бокових отворів, довжиною 100 см; інфузійні катетери 4–5 F довжиною 50–80 см різних типів, спеціально призначені для зондування судин; металеві провідники 0,32 або 0,35 J-конфігурації; інтрадіусери 4–5 F та пункційні голки закордонних фірм Terumo, Cordis, Cooc 19G довжиною 7 см.

4.2.2. Загальна характеристика хворих. В основну групу залучено 129 хворих на РВВС, що отримували самостійну РХТ за означеними методиками. Чоловіків було 112 (86, 82 %), жінок 17 (13,18 %). Вік хворих коливався в межах від 36 до 75 років, середній вік складав 58,6 років. У одного хворого гістологічно був підтверджений залозисто-плоскоклітинний рак (0,76 %), у всіх інших – плоскоклітинний рак (99,24 %). Розподіл хворих на РВВС в основній групі за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3) наданий у таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Розподіл хворих на РВВС за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3)

Стадія	TNM	Розподіл хворих на РВВС			
		за стадіями TNM		за клінічними стадіями (BOO3)	
		n	%	n	%
2A	T2N0M0	28	21,71	56	43,41
	T3N0M0	28	21,71		
2B	T2N1M0	3	2,33	3	2,33
3	T3N1M0	39	30,23	56	43,41
	T4N0M0	4	3,10		
	T4N1M0	13	10,08		
4	T3N0M1	3	2,33	14	10,85
	T3N1M1	8	6,20		
	T4N1M1	3	2,33		
Всього		129	100	129	100,00

У порівняльну групу увійшли 179 хворих на РСЧВВС, яким також проводилася РХТ як самостійний метод лікування.

Чоловіків було 173 (96,64 %), жінок 4 (3,46 %). Вік хворих коливався в межах від 42 до 74 років, середній вік складав 57,7 років.

Гістологічно у всіх хворих був верифікований плоскоклітинний рак.

Розподіл хворих на РСЧВВС у порівняльній групі за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3) наданий у таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Розподіл хворих на РСЧВВС за стадіями TNM та клінічними стадіями (BOO3)

Стадія	TNM	Розподіл хворих на РСЧВВС			
		за стадіями TNM		за клінічними стадіями (BOO3)	
		n	%	n	%
2A	T2N0M0	45	25,14	76	42,46
	T3N0M0	31	17,32		
2B	T2N1M0	1	0,56	1	0,56
3	T3N1M0	60	33,52	79	44,13
	T4N0M0	2	1,12		
	T4N1M0	17	9,50		
4	T3N0M1	4	2,23	23	12,85
	T3N1M1	11	6,15		
	T4N1M1	8	4,47		
Всього		179	100,00	348	100,00

Як можна побачити з наведених даних, основна та порівняльна група були тотожні практично за всіма перерахованими ознаками – в обох групах значно переважали чоловіки, середній вік хворих був ідентичний, майже в усіх хворих був верифікований плоскоклітинний рак. За стадіями в обох групах порівну (понад 40 % кожна) склали хворі з 2A та 3 клінічною стадією, серед яких переважали пацієнти з T3N1M0 (майже третина усіх хворих у кожній групі). Хворі з 4 стадією склали понад 10 % у кожній групі з домінуванням T3N1M1. Хворі з 2B стадією були поодинокі в обох групах.

Отже, за необхідними ознаками основна та порівняльна групи були тотожні та подальший порівняльний аналіз результатів лікування між цими групами є доцільним.

4.2.3. Результати лікування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу із застосуванням самостійної радіохіміотерапії. Також, як і в підрозділі 3.1.3, де вивчалася ефективність самостійної ПТ, при аналізі результатів лікування із застосуванням самостійної РХТ ми не бачили необхідності в оцінці безпосередніх результатів лікування, оскільки зосередилися на вивченні саме віддалених результатів лікування.

Спочатку ми порівняли ефективність самостійної ПТ та РХТ (для цієї частини аналізу результатів лікування ми порівняли хворих дослідних груп з хворими, результати лікування яких були проаналізовані у підрозділі, присвяченому самостійній ПТ) в цілому та залежно від локалізації первинної пухлини. Результати надані та на рисунках 4.16–4.18 та у таблиці 4.15.

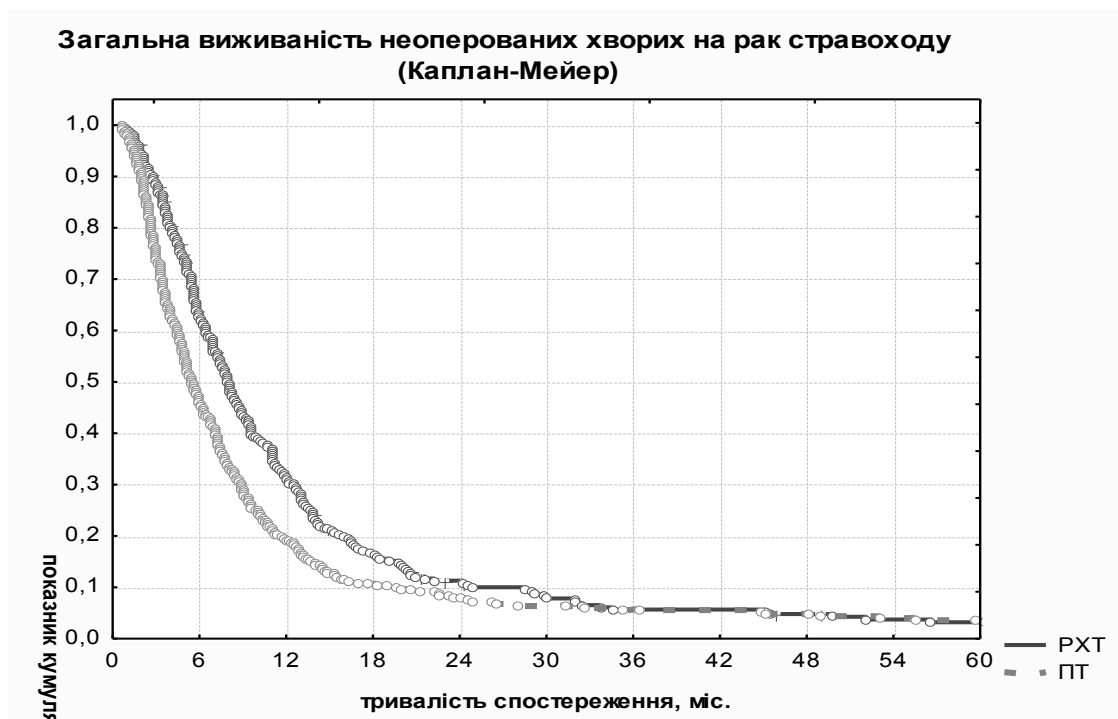


Рис. 4.16. Виживаність неоперованих хворих на РС верхніх та середніх відділів залежно від методу лікування: РХТ – радіохіміотерапія, ПТ – променева терапія

Загальна виживаність неоперованих хворих на рак в/з стравоходу (Каплан-Мейер)

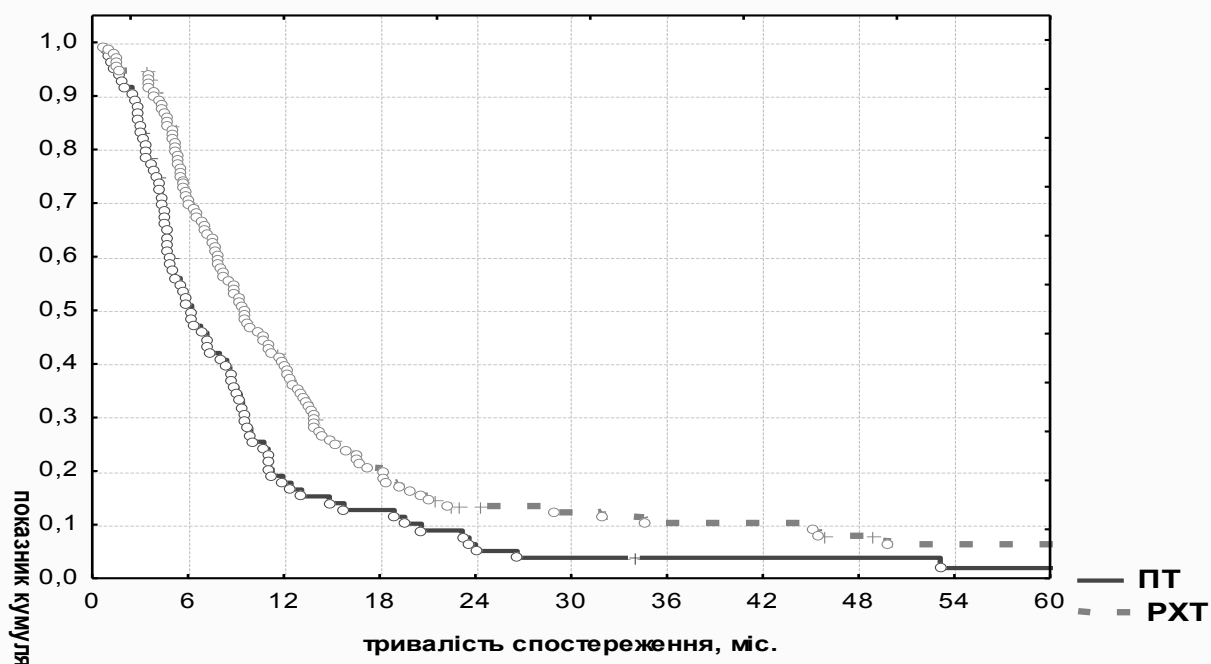


Рис. 4.17. Виживаність неоперованих хворих на РВВС: РХТ – радіохіміотерапія, ПТ – променева терапія

Загальна виживаність неоперованих хворих на рак с/з стравоходу (Каплан-Мейер)

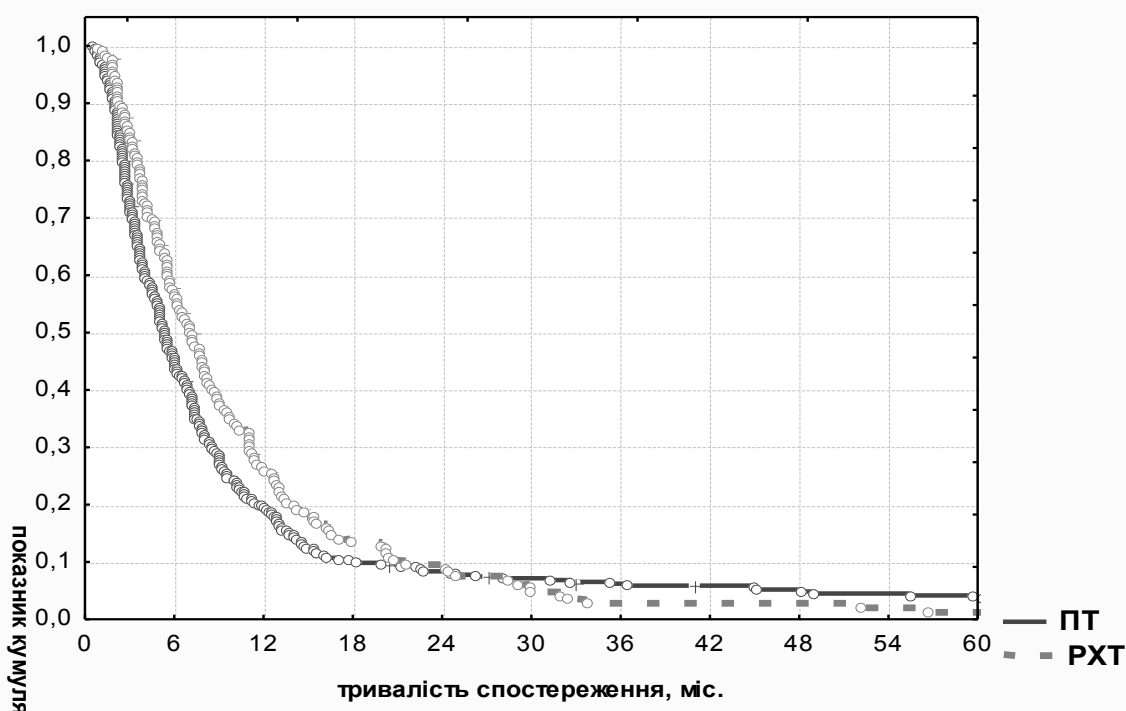


Рис. 4.18. Виживаність неоперованих хворих на РСЧВВС: РХТ – радіохіміотерапія, ПТ – променева терапія

Таблиця 4.15

**Вживаність хворих на РВВС та РСЧВВС після самостійної ПТ
та самостійної РХТ залежно від локалізації пухлини, %**

Тривалість спостереження, міс.	Метод лікування			
	ПТ (РВВС+ РСЧВВС)	РХТ (РВВС+ РСЧВВС)	РХТ у хворих на РВВС	РХТ у хворих на РСЧВВС
6	46,19 ± 2,40	63,25 ± 2,77	70,75 ± 4,05	57,83 ± 3,73
12	19,22 ± 1,92	31,71 ± 2,72	38,85 ± 4,39	26,51 ± 3,40
18	10,33 ± 1,49	17,13 ± 2,24	21,12 ± 3,72	14,22 ± 2,76
24	7,66 ± 1,30	11,62 ± 1,95	13,77 ± 3,21	10,06 ± 2,42
30	6,15 ± 1,18	8,24 ± 1,71	12,75 ± 3,13	5,03 ± 1,81
36	5,35 ± 1,11	6,07 ± 1,51	10,63 ± 2,94	2,87 ± 1,40
42	5,06 ± 1,09	5,85 ± 1,49	10,09 ± 2,89	2,52 ± 1,31
48	4,46 ± 1,04	4,99 ± 1,39	7,97 ± 2,64	2,20 ± 1,22
54	3,57 ± 0,95	4,04 ± 1,27	6,74 ± 2,51	1,65 ± 1,03
60	2,98 ± 0,88	3,53 ± 1,21	6,07 ± 2,43	1,10 ± 0,82

При вивченні лонг-рангових критеріїв достовірності між групами можна вважати, що у хворих на рак верхніх та середніх відділів достовірна краща виживаність після самостійної РХТ порівняно з самостійною ПТ ($p = 0,00005$; $p < 0,05$). Відмінності між результатами РХТ та ПТ є достовірними і у хворих на РВВС ($p = 0,00173$; $p < 0,05$). У хворих на РСЧВВС ці відмінності є майже достовірними, краща тенденція у хворих з РХТ упродовж 24 міс. після лікування ($p = 0,06231$; $p > 0,05$).

Це підтверджують показники медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на після ПТ та РХТ
залежно від локалізації первинної пухлини**

Локалізація первинної пухлини	Метод лікування	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС та РСЧВВС	ПТ	5,21	10,08 ± 0,84
	РХТ	7,67	11,62 ± 0,79
	ПТ та РХТ	6,07	10,62 ± 0,59
РВВС	ПТ	5,72	9,19 ± 1,19
	РХТ	9,21	14,08 ± 1,46
	ПТ та РХТ	7,87	12,15 ± 1,01
РСЧВВС	ПТ	5,11	10,29 ± 1,00
	РХТ	6,52	9,85 ± 0,83
	ПТ та РХТ	5,59	10,15 ± 0,72

Відповідно були проаналізовані ризики миттєвої смерті хворих після РХТ на різних термінах спостереження залежно від локалізації первинної пухлини (рис. 4.19–4.21)

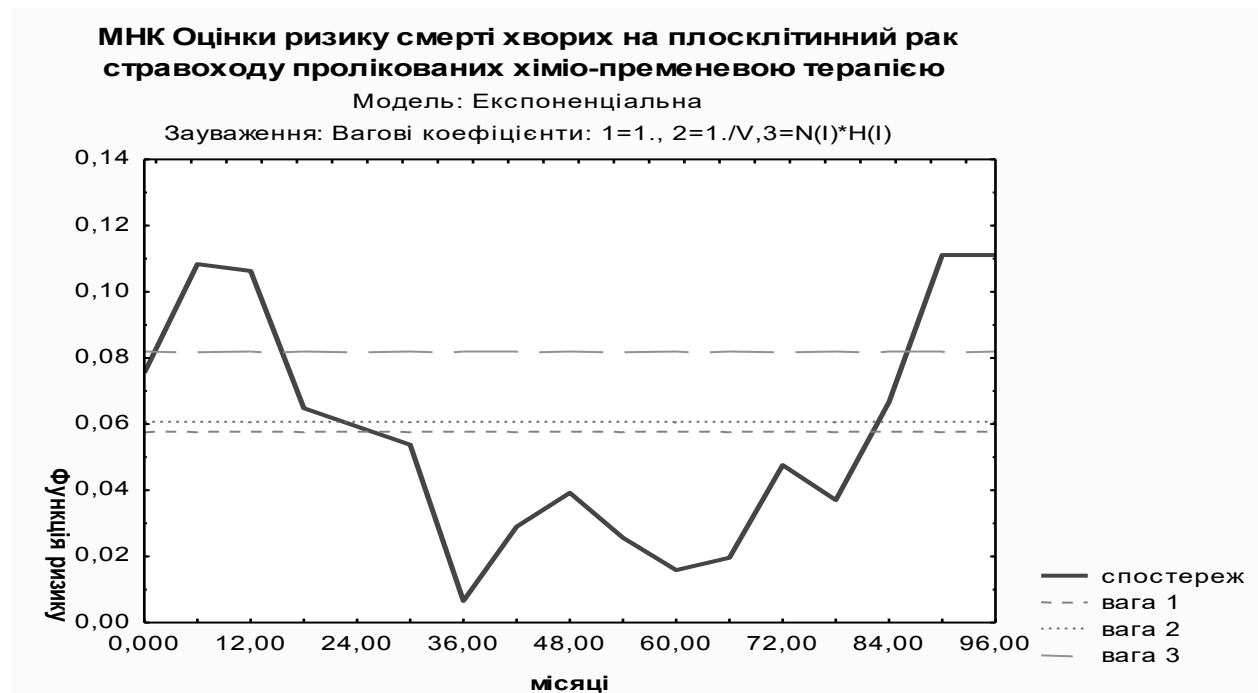


Рис. 4.19. Оцінки ризику смерті хворих РВВС та РСЧВВС після РХТ:
МНК – метод найменших квадратів

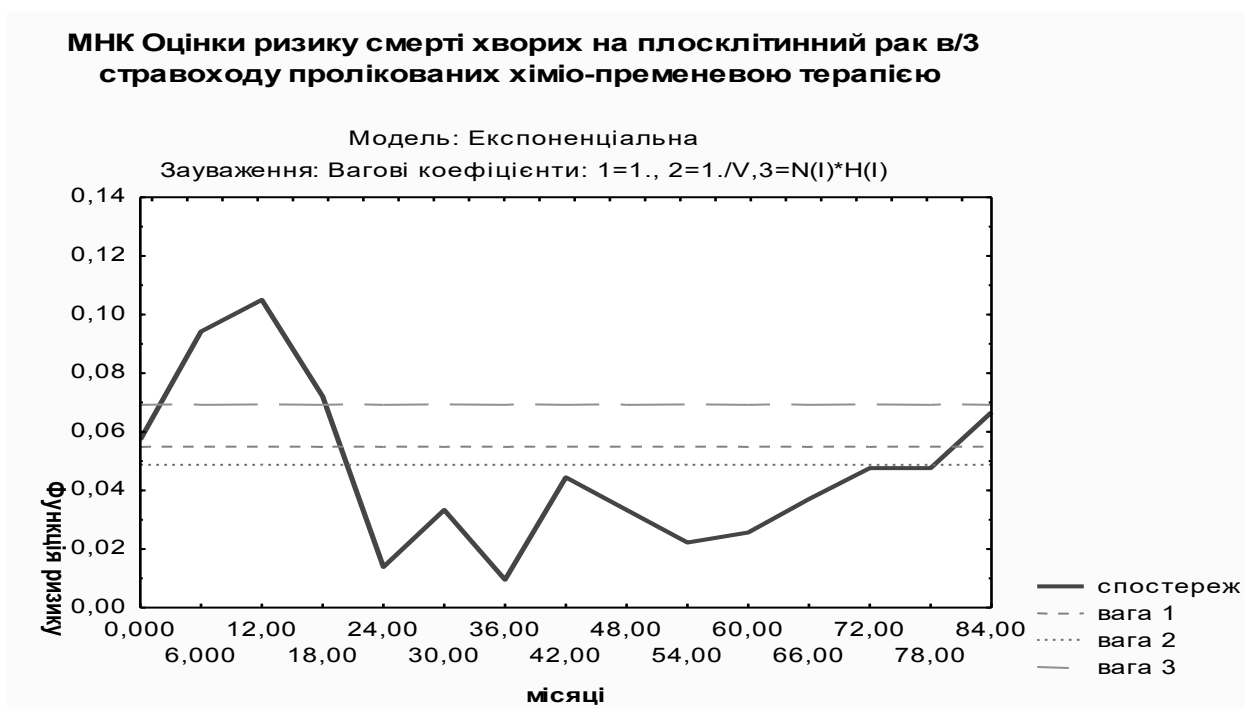


Рис. 4.20. Оцінки ризику смерті хворих РВВС після РХТ: МНК – метод найменших квадратів

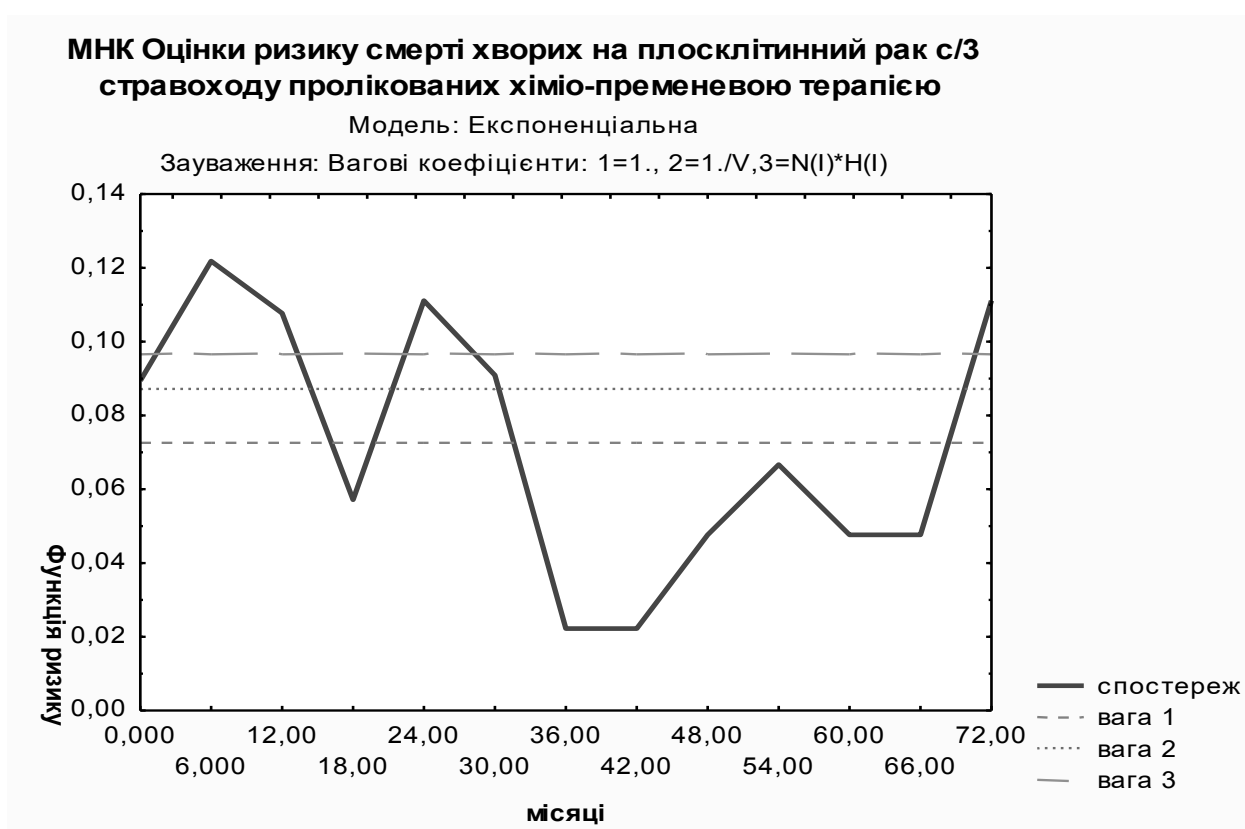


Рис. 4.21. Оцінки ризику смерті хворих РСЧВВС після РХТ: МНК – метод найменших квадратів

З наведених рисунків, одне з найважливіших свідчень – ризик смерті хворих на РВВС після РХТ є максимальним через 12 міс. спостереження, порівняно з хворими на РВВС після ПТ, де ризик максимальний через 6 міс. (див. рис. 4.3), це має відображення при порівнянні загальної кількості хворих після РХТ та ПТ (див. рис. 4.2 та 4.18). У хворих на РСЧВВС має місце здви́г максимального ризику смерті хворих на більш пізній час. Отже, самостійна РХТ порівняно з самостійною ПТ дає достовірно кращі результати у хворих на РС, особливо у хворих на РВВС.

Наступним етапом дослідження було порівняння ефективності РХТ у хворих на РС залежно від типу схеми ПХТ: першу групу склали хворі, які отримували ПХТ з препаратом платини (платиновмісна ПХТ) – 167 (54,22 %) хворих; другу групу склали хворі із застосуванням схем ПХТ, де застосовуються разом з препаратами платини препарати таксанової групи (таксановмісна ПХТ) – 82 (26,62 %) хворих; третю групу склали хворі, де під час РХТ використовувались схеми ПХТ без вмісту препаратів платини та таксанів – 59 хворих (19,16 %). Виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС залежно від типу ПХТ при РХТ наведена на рисунку 4.22 та у таблиці 4.17.

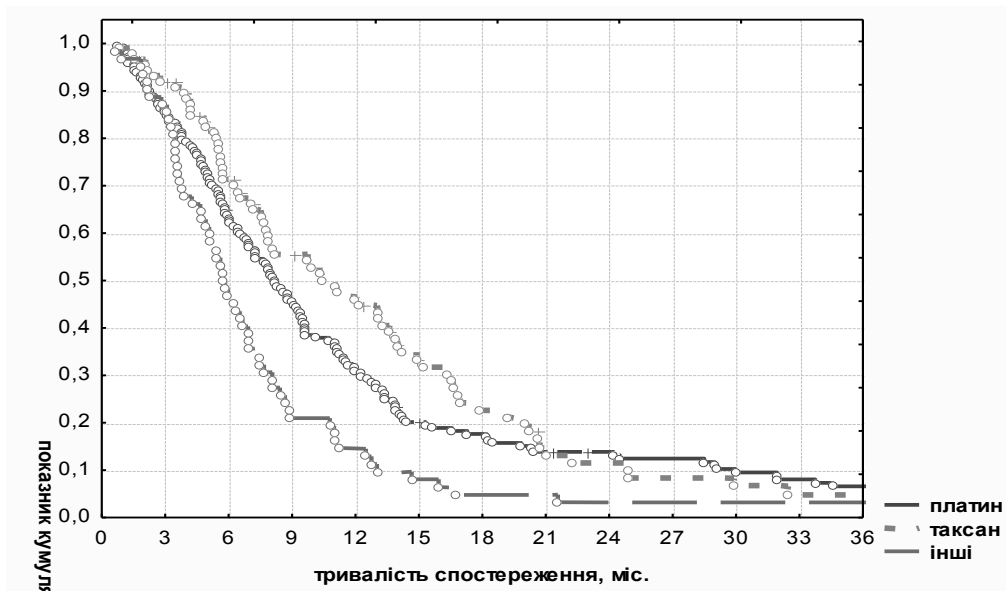


Рис. 4.22. Виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС залежно від типу ПХТ при РХТ: платин – ПХТ з платиновмісними схемами, таксан – ПХТ з таксановмісними схемами, інші – ПХТ без вмісту таксанів та препаратів платини

Таблиця 4.17

Вживаність хворих на РВВС та РСЧВВС залежно від ПХТ при РХТ, %

Тривалість спостереження, міс.	Методика ПХТ		
	платиновмісна	таксановмісна	без вмісту таксанів та препаратів платини
6	64,63 ± 3,73	70,51 ± 5,16	49,15 ± 6,51
12	31,38 ± 3,66	44,87 ± 5,83	16,95 ± 4,88
18	18,30 ± 3,09	23,21 ± 5,14	6,78 ± 3,27
24	14,08 ± 2,82	11,17 ± 4,01	5,08 ± 2,86
30	9,51 ± 2,44	7,45 ± 3,43	4,24 ± 2,62
36	6,34 ± 2,08	5,59 ± 3,04	3,53 ± 2,37
42	5,95 ± 2,02	4,66 ± 2,80	2,94 ± 2,11
48	4,46 ± 1,77	3,72 ± 2,53	2,45 ± 1,87
54	3,65 ± 1,62	2,79 ± 2,22	1,63 ± 1,42
60	2,74 ± 1,45	2,10 ± 1,87	1,23 ± 1,17

При оцінці розбіжностей виявлено – $\chi^2 = 11,46123$; $p = 0,00325$ ($p < 0,05$), отже розбіжності між групами достовірні. При порівнянні лонг-рангових критеріїв між окремими групами можна стверджувати, що виживаність хворих на РС після РХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами ПХТ була достовірно краща ніж у хворих, де ПХТ проводили за схемами, що не містили ані препаратів платини ані таксанів (відповідно $p = 0,03026$; $p < 0,05$ та $p = 0,03026$; $p < 0,05$). Але при порівнянні виживаності хворих на РС із застосуванням ПХТ з препаратами платини або таксанів статистичні відмінності недостовірні ($p = 0,28298$, $p > 0,05$). Відповідно, на основі отриманих даних можна стверджувати, що достовірно краща виживаність у хворих на РВВС та РСЧВВС, які отримували ПХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами. Це підтверджує вивчення медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.18).

Таблиця 4.18

**Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ залежно від типу
ПХТ**

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Платиновмісна	8,18	12,06 ± 1,10
Таксановмісна	7,85	11,95 ± 1,38
Без вмісту таксанів та препаратів платини	5,96	10,02 ± 1,94
Разом	7,67	11,62 ± 0,79

Було оцінено ризик смерті хворих після РХТ залежно від типу ПХТ (рис. 4.23–4.25)

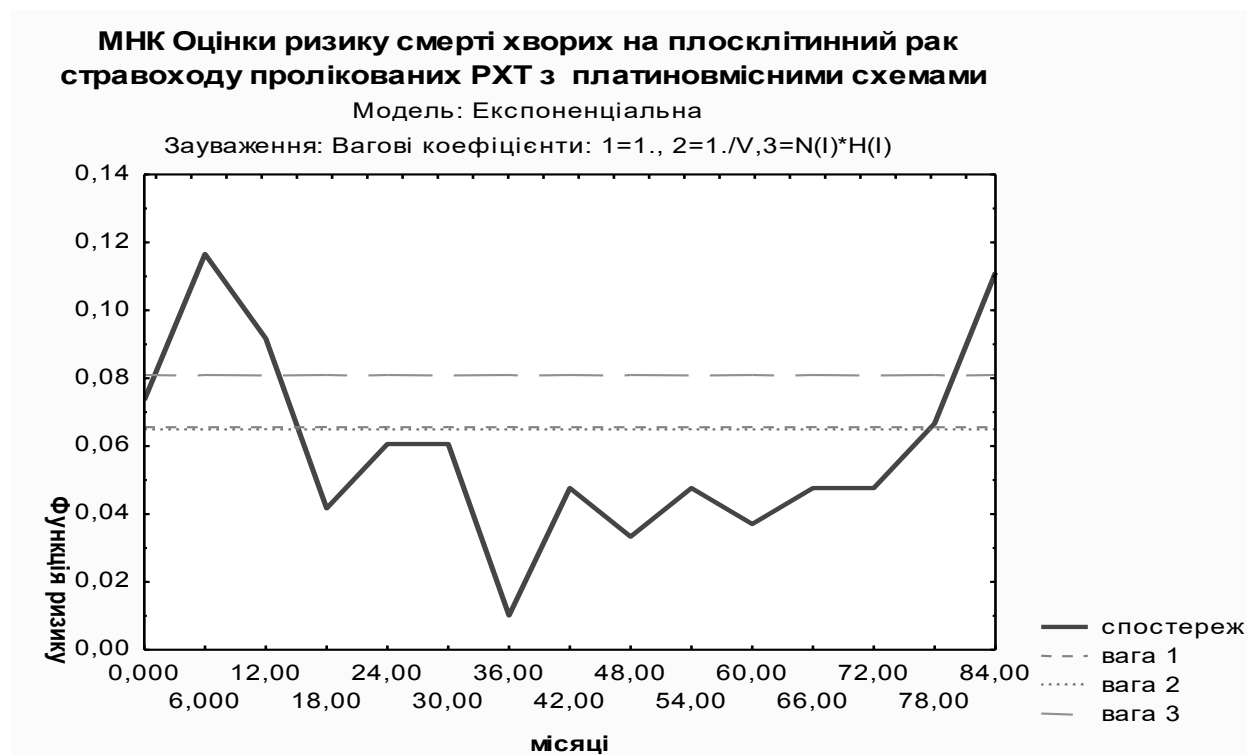


Рис. 4.23. Оцінки ризику смерті хворих на РС після РХТ з платиновмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

Загальна виживаність неоперованих хворих на рак стравоходу пролікованих РХТ з таксановмісними схемами (Каплан-Мейер)

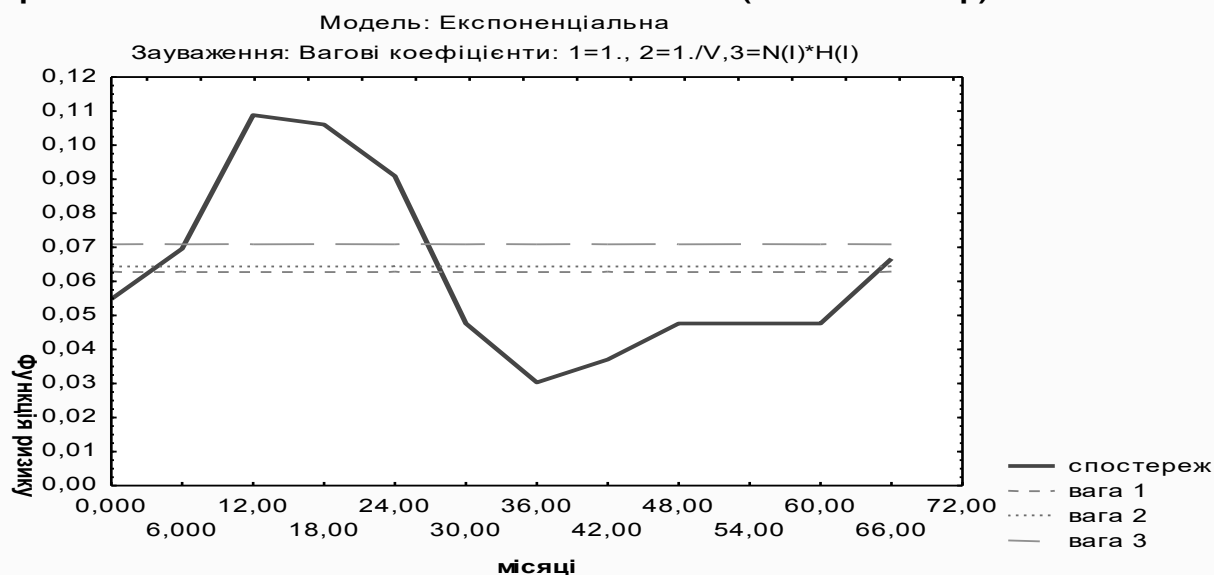


Рис. 4.24. Оцінки ризику смерті хворих на РС після РХТ з таксановмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

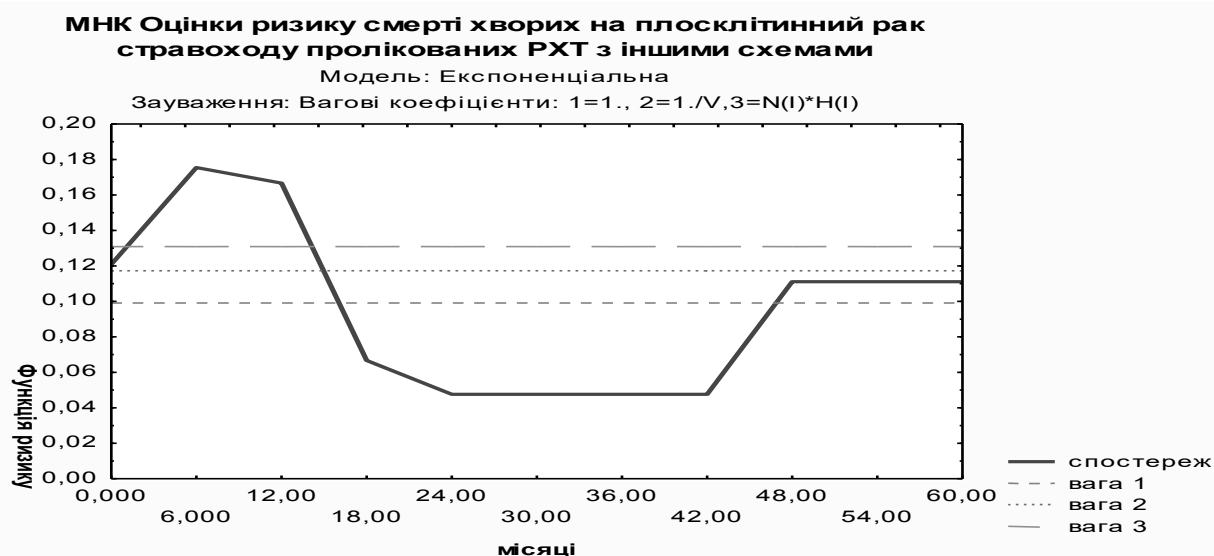


Рис. 4.25. Оцінки ризику смерті хворих на РС після РХТ з схемами НХТ, що не містять препаратів платини та таксанів: МНК – метод найменших квадратів

При порівнянні ризиків смерті після різних типів ПХТ можна сказати, що найменший період істотного ризику смерті хворих після ПХТ з платиновмісними схемами.

Беручи до уваги віддалені результати виживаності хворих після РХТ залежно від типу ПХТ, є сенс проводити далі порівняння результатів лікування між хворими, які отримували ПХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами. Хворі, які отримували ПХТ з іншими препаратами продемонстрували достовірно гірші віддалені результати лікування.

Було вирішено оцінити ефект РХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами ПХТ в основній та порівняльній групах. Ці порівняльні підгрупи склали 82 хворих на РВВС та 87 хворих на РСЧВВС з платиновмісними та відповідно 33 та 49 хворих з таксановмісними схемами.

Отже, як можна побачити з наведених даних (табл. 4.19–4.20 та рис. 4.26), достовірно більш висока ефективність застосування платиновмісних схем ПХТ при РХТ виявлена у хворих на РВВС.

Таблиця 4.19

**Виживаність хворих після РХТ з платиновмісними схемами ПХТ
залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, міс.	Рівень локалізації первинної пухлини	
	РВВС	РСЧВВС
6	73,01 ± 4,92	56,89 ± 5,42
12	40,56 ± 5,47	21,88 ± 4,60
18	22,24 ± 4,71	14,16 ± 3,91
24	16,31 ± 4,29	11,58 ± 3,60
30	14,59 ± 4,16	5,15 ± 2,50
36	10,95 ± 3,80	2,57 ± 1,79
42	10,03 ± 3,73	1,93 ± 1,56
48	6,69 ± 3,15	1,45 ± 1,31
54	4,78 ± 2,77	1,09 ± 1,08
60	3,58 ± 2,54	0,54 ± 0,66

Таблиця 4.20

Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ з платиновмісними схемами ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	9,54	14,15 ± 1,73
РСЧВВС	6,75	10,00 ± 1,31
Разом	8,18	12,06 ± 1,10

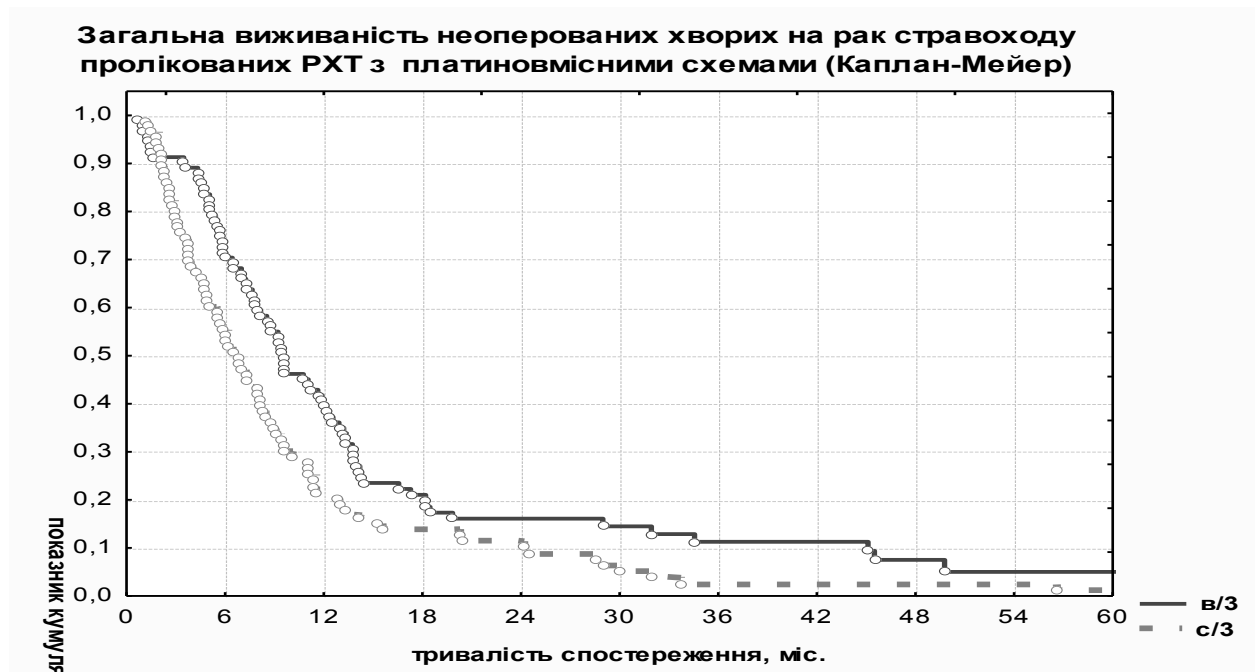


Рис. 4.26. Виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС з платиновмісними схемами ПХТ при РХТ: в/з – хворі на РВВС, с/з – хворі на РСЧВВС

Розбіжності між групами є достовірними (при оцінці лонг-рангових критеріїв $p = 0,00718$; $p < 0,05$).

З наведених даних (табл. 4.21–4.22, рис. 4.27) видно, що існує тенденція до більш високої ефективності РХТ з таксановмісними схемами ПХТ у хворих на РСЧВВС.

Таблиця 4.21

Вживаність хворих після РХТ з таксановмісними схемами ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини, %

Тривалість спостереження, міс.	Рівень локалізації первинної пухлини	
	РВВС	РСЧВВС
6	67,74 ± 8,40	72,34 ± 6,52
12	39,22 ± 9,08	48,62 ± 7,55
18	21,39 ± 7,7	24,31 ± 6,86
24	7,13 ± 4,85	14,59 ± 5,99
30	5,35 ± 4,24	7,29 ± 4,72
36	4,01 ± 3,58	3,65 ± 3,5
42	3,01 ± 2,95	1,82 ± 2,53
48	2,01 ± 2,28	0,91 ± 1,56
54	1 ± 1,52	0,46 ± 0,9
60	0,5 ± 0,91	0,23 ± 0,51

Таблиця 4.22

Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ з таксановмісними схемами ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	7,77	12,20 ± 2,39
РСЧВВС	9,05	11,81 ± 1,69
Разом	7,85	11,95 ± 1,38

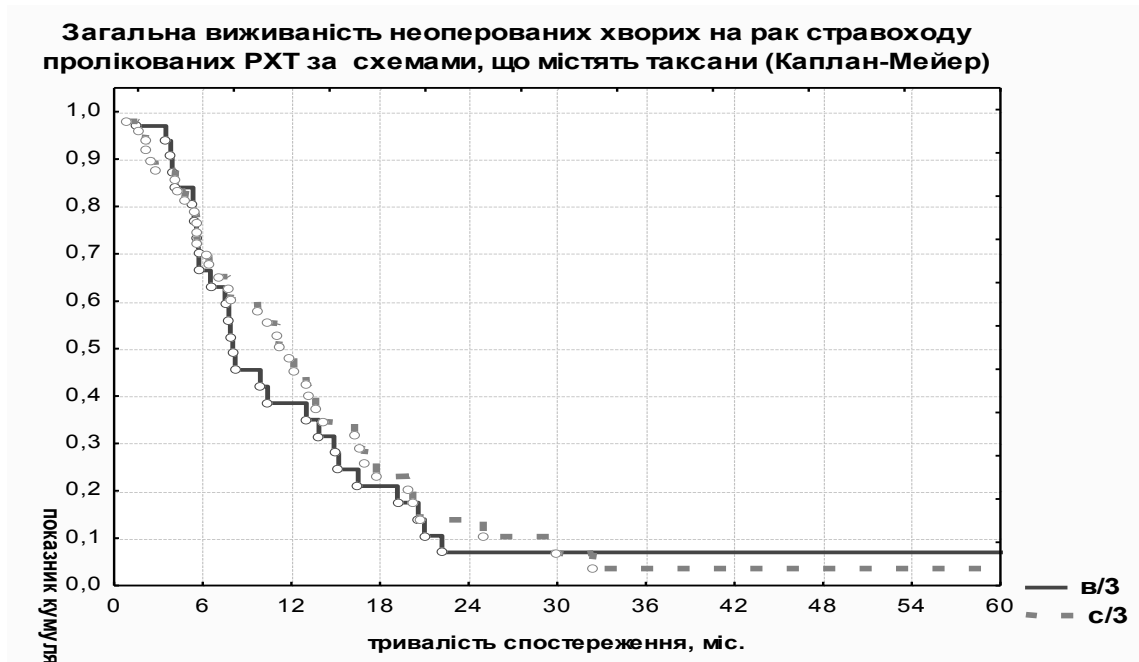


Рис. 4.27. Виживаність хворих на РВВВС та РСЧВВС з таксановмісними схемами ПХТ при РХТ: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Розбіжності між групами не є достовірні (при оцінці лонг-рангових критеріїв $p = 0,72651$; $p > 0,05$). Відповідно були оцінені ризики смерті хворих після РХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами залежно від локалізації первинної пухлини (рис. 4.28–4.31).



Рис. 4.28. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з платиновмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

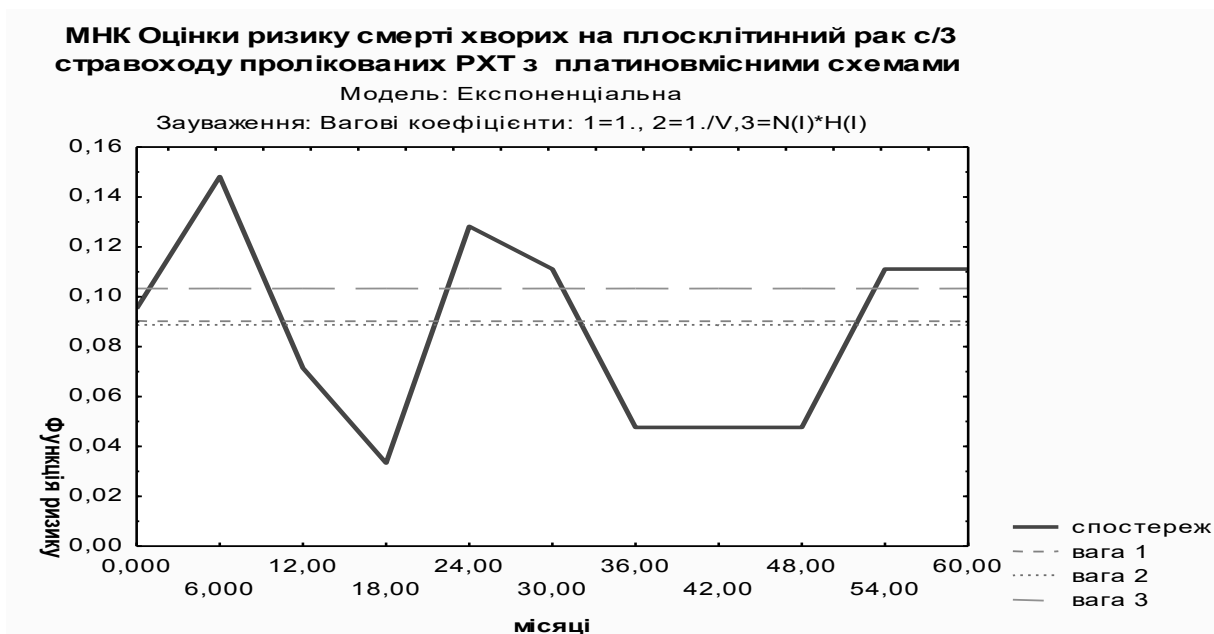


Рис. 4.29. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з платиновмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

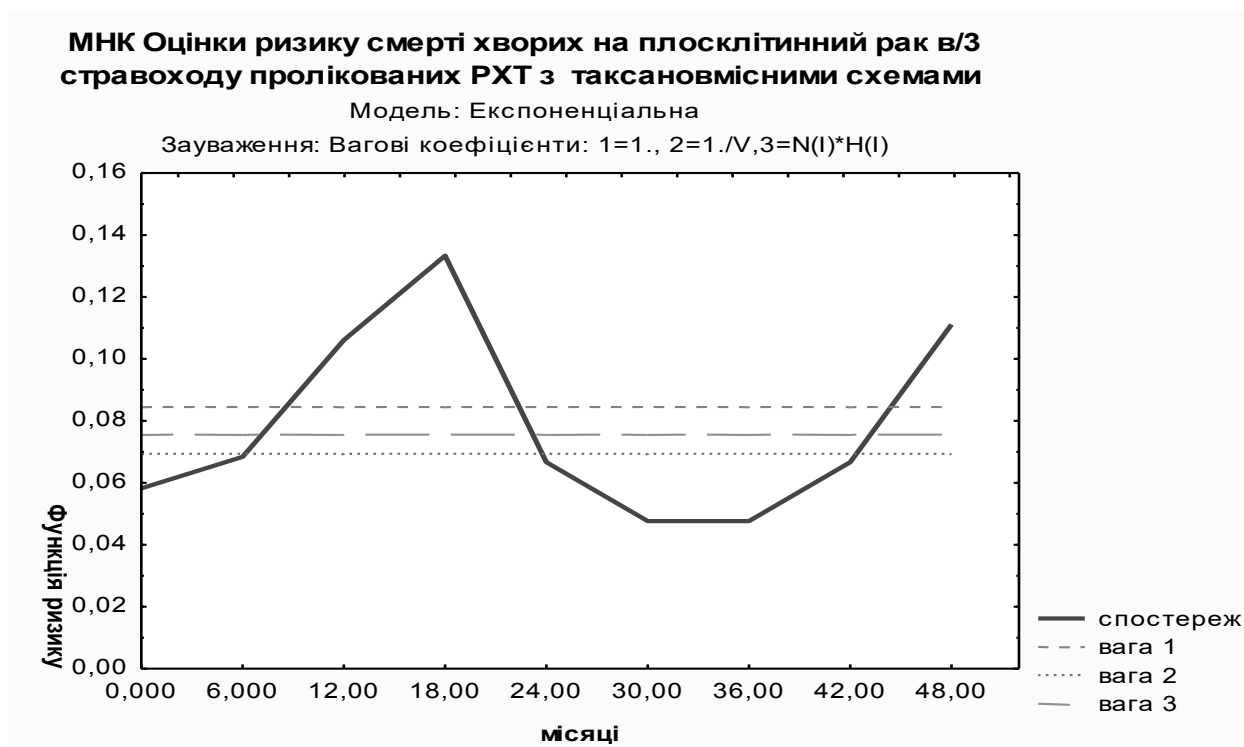


Рис. 4.30. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з таксановмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

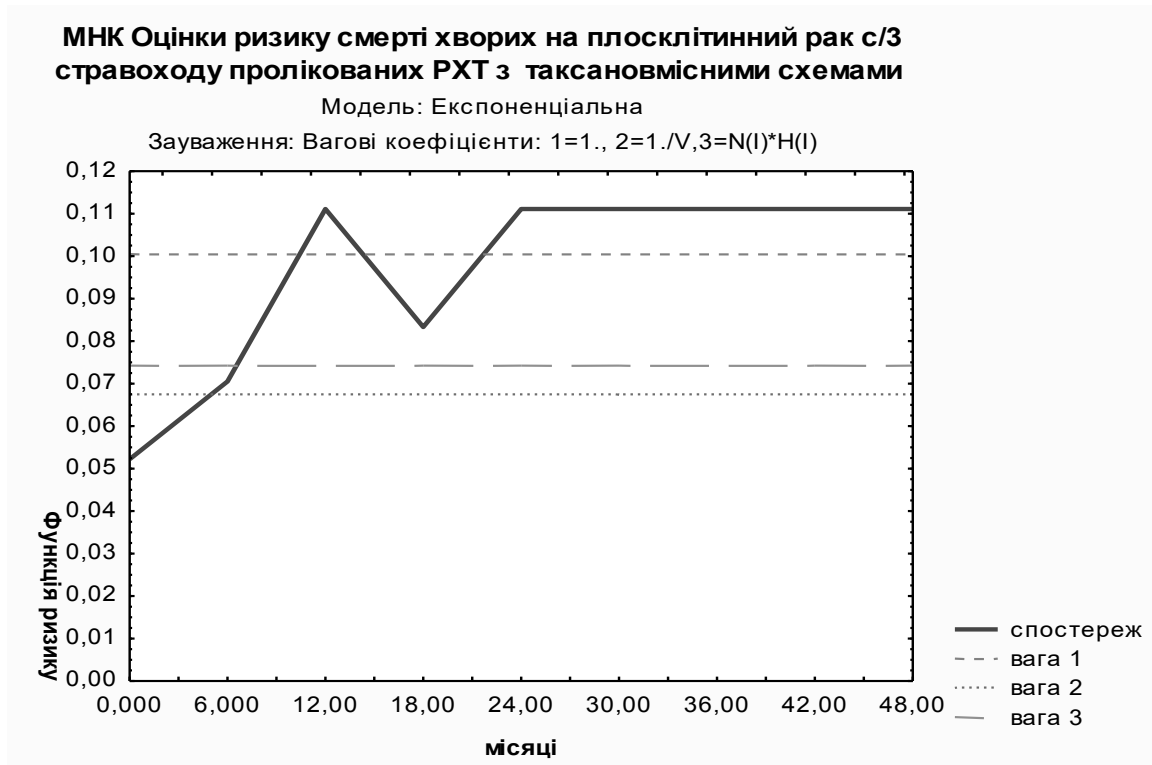


Рис. 4.31. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з таксановмісними схемами НХТ: МНК – метод найменших квадратів

За наведеними даними, максимальний ризик смерті у хворих на РС після РХТ з платиновмісними схемами виявляється через 6 міс. лікування в обох групах, тоді як з таксановмісними схемами через 1 рік та більше. Високий ризик смерті у хворих з РСЧВВС з 24 міс. спостереження є неочікуваним та потребує подальшого поглибленого аналізу.

Означені групи хворих були порівнянні за локалізацією первинної пухлини з уразуванням типу ПХТ (рис. 4.32–4.33).

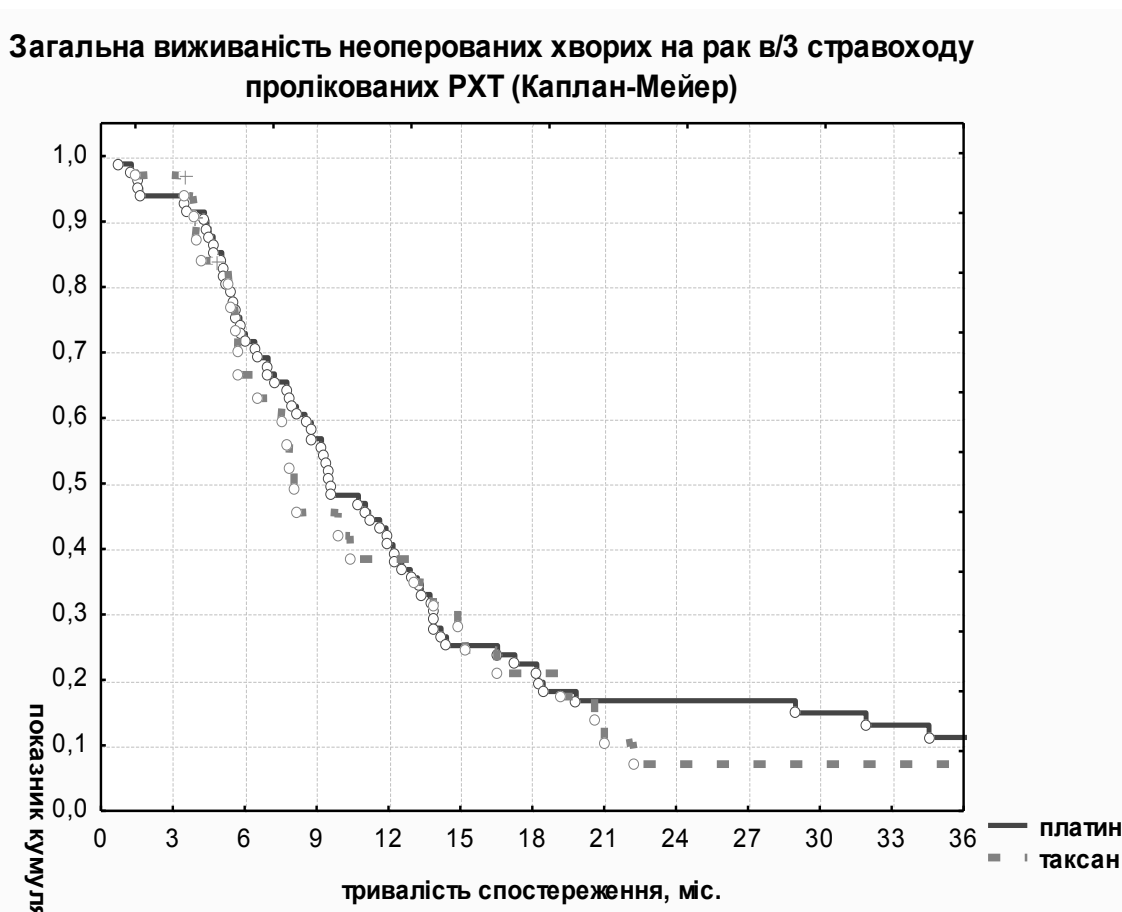


Рис. 4.32. Виживаність хворих на РВВС після РХТ залежно від типу ПХТ: платин – хворі із застосуванням платиновмісних схем, таксан – хворі, проліковані за таксановмісними схемами ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами порівняння – $p = 0,73583$; $p > 0,05$, тобто розбіжності між групами недостовірні, хоча існує тенденція до кращої виживаності у хворих на РВВС із застосуванням платиновмісних схем ПХТ (див. рис. 4.32).

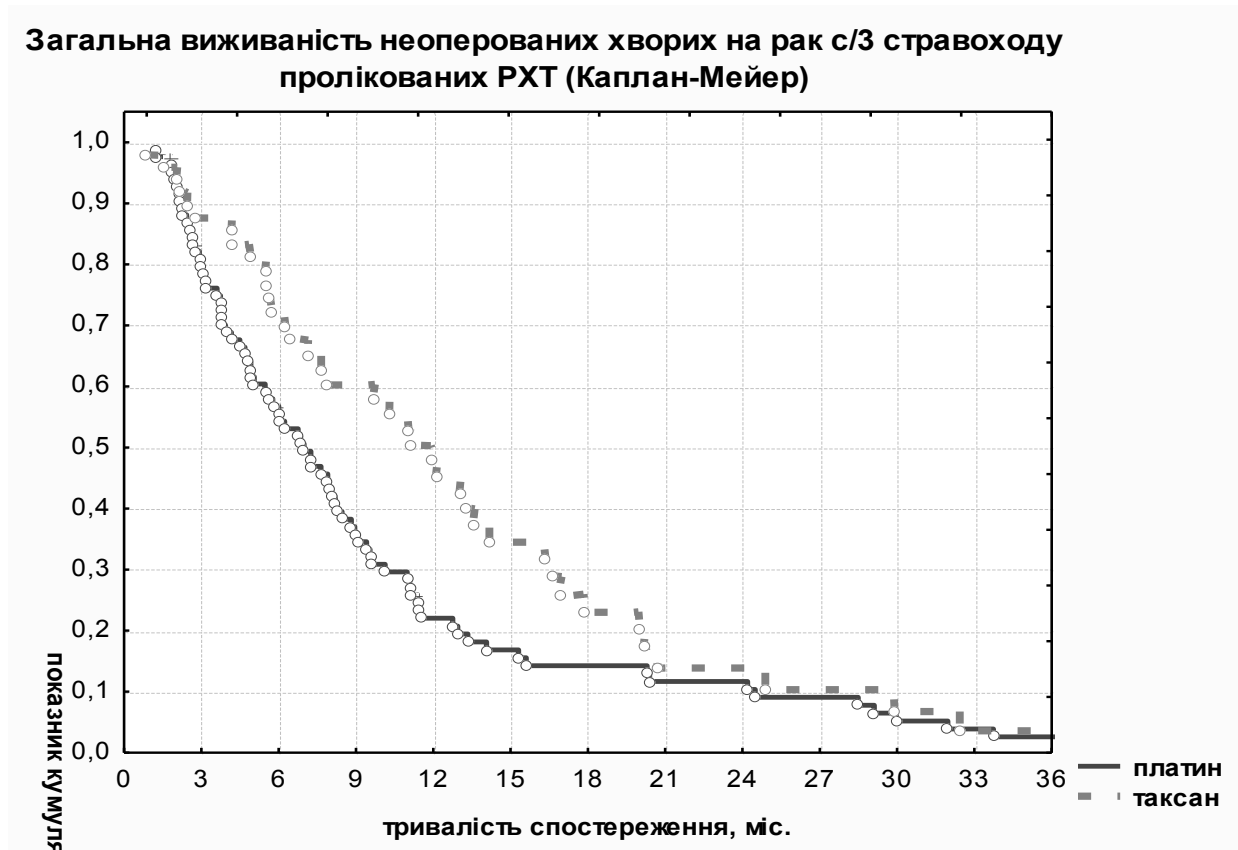


Рис. 4.33. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ залежно від типу ПХТ: платин – хворі із застосуванням платиновмісних схем, таксан – хворі, проліковані за таксановмісними схемами ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами порівняння ($p = 0,03825$; $p < 0,05$) виявлено, що хворі на РСЧВВС після РХТ із застосуванням таксановмісних схем жили достовірно краще.

Після вищеописаного аналізу результатів лікування можна підсумувати, що використання ПХТ з платиновмісними схемами було достовірно більш ефективне у хворих на РВВС, причому у цих хворих є тенденція до кращої виживаності, ніж при використанні таксановмісних схем, на відміну від хворих з РСЧВВС, у яких ефективність таксановмісних схем достовірно вища.

Після визначення описаних закономірностей ми вирішили вивчити ефективність обох типів ПХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС залежно від шляху введення препаратів. Хворих на РВВС, яким проводили ПХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами, було 115;

з внутрішньоартеріальним (селективним) введенням препаратів було 84 хворих, з яких у 58 хворих були застосовані платиновмісні схеми та у 26 – таксановмісні; з внутрішньовенним (системним) введенням хіміопрепаратів було 31 – 24 з платиновмісними схемами та 7 – з таксановмісними.

Хворих на РСЧВВС, яким проводили ПХТ з платиновмісними та таксановмісними схемами, було 134: з внутрішньоартеріальним (селективним) введенням препаратів було 73 хворих, з яких у 44 хворих були застосовані платиновмісні схеми та у 29 – таксановмісні; з внутрішньовенним (системним) введенням хіміопрепаратів було 61 хворих – 41 з платиновмісними схемами та 20 – з таксановмісними. Спочатку порівняли ефективність внутрішньоартеріальної ПХТ під час РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС (табл. 4.23, рис. 4.34).

Таблиця 4.23

**Вживаність хворих після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ
залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, міс.	Рівень локалізації первинної пухлини	
	РВВС	РСЧВВС
6	71,26 ± 4,95	60,27 ± 5,73
12	42,02 ± 5,43	31,51 ± 5,44
18	24,46 ± 4,78	17,19 ± 4,47
24	13,88 ± 3,91	12,50 ± 3,99
30	12,42 ± 3,76	4,69 ± 2,61
36	10,87 ± 3,60	1,56 ± 1,54
42	10,09 ± 3,50	0,78 ± 1,10
48	6,99 ± 3,04	0,39 ± 0,67
54	5,24 ± 2,73	0,19 ± 0,39
60	4,37 ± 2,54	0,10 ± 0,22

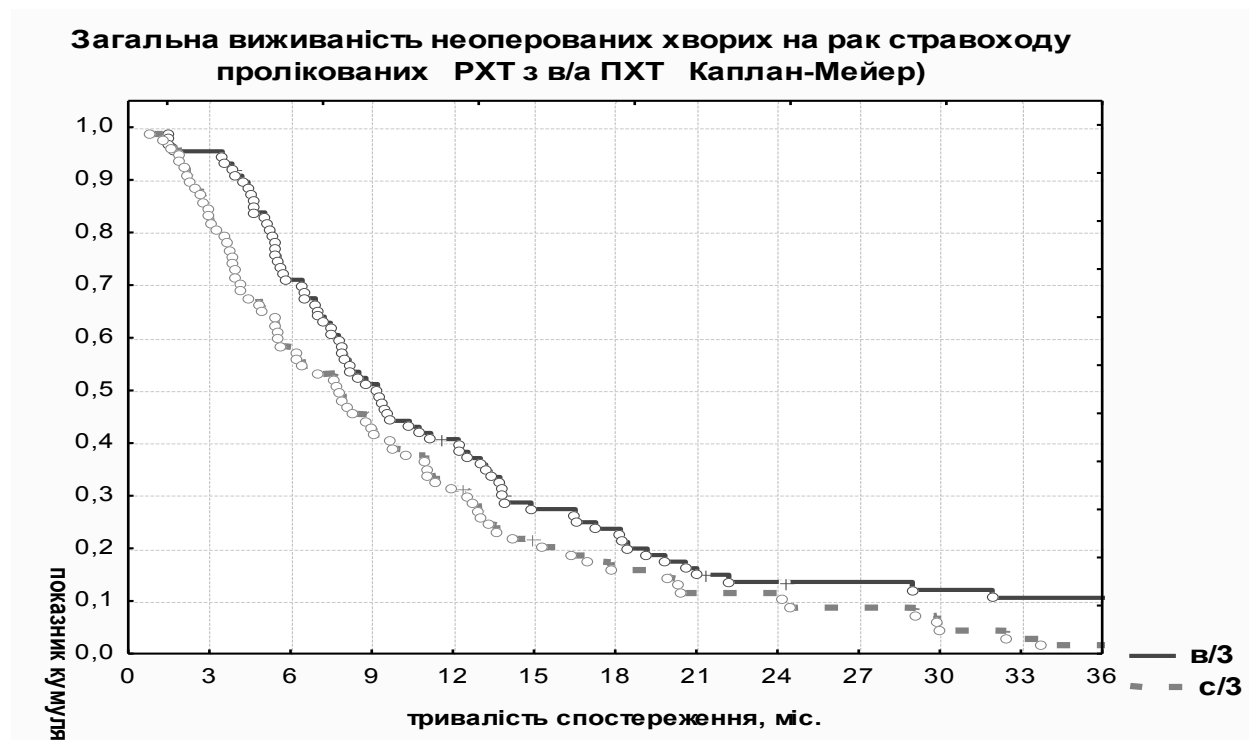


Рис. 4.34. Виживаність хворих після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

З наведених даних видно, що внутрішньоартеріальна ПХТ є більш ефективною у хворих на РВВС, ніж у хворих на РСЧВВС, розбіжності при вивченні лонг-рангових критеріїв є майже достовірними ($p = 0,05877$; $p > 0,05$). Це підтверджується вивченням медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.24).

Таблиця 4.24

Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	9,52	14,58 ± 1,81
РСЧВВС	7,89	11,02 ± 1,37

При вивченні ризиків миттєвої смерті (рис. 4.35–4.36) важливим є те, що максимальний ризик смерті після внутрішньоартеріальної ПХТ у хворих на РВВС зберігається з 6 до 18 міс. спостереження, тоді як у хворих на РСЧВВС він стає максимальним через 12 міс. після лікування та знов зростає до кінця другого року спостереження.



Рис. 4.35. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

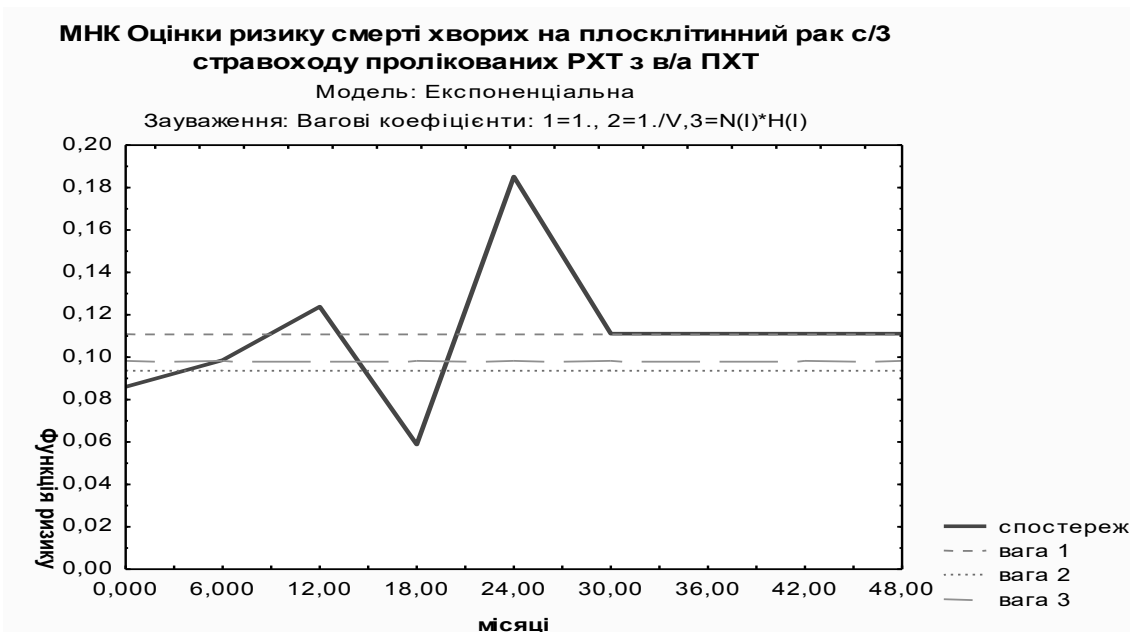


Рис. 4.36. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

Другим кроком було порівняння ефективності внутрішньовенної (системної) ПХТ під час РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС (табл. 4.25, рис. 4.37).

Таблиця 4.25

**Вживаність хворих після РХТ з внутрішньовенною ПХТ
залежно від локалізації первинної пухлини, %**

Тривалість спостереження, міс.	Рівень локалізації первинної пухлини	
	РВВС	РСЧВВС
6	72,41 ± 8,30	65,22 ± 6,28
12	34,30 ± 9,18	30,57 ± 6,46
18	14,12 ± 6,91	18,81 ± 5,73
24	11,30 ± 6,59	13,80 ± 5,19
30	8,47 ± 6,03	8,28 ± 4,34
36	4,24 ± 4,25	5,52 ± 3,67
42	2,12 ± 3,00	4,14 ± 3,23
48	1,06 ± 1,84	3,10 ± 2,73
54		2,33 ± 2,26
60		1,16 ± 1,40

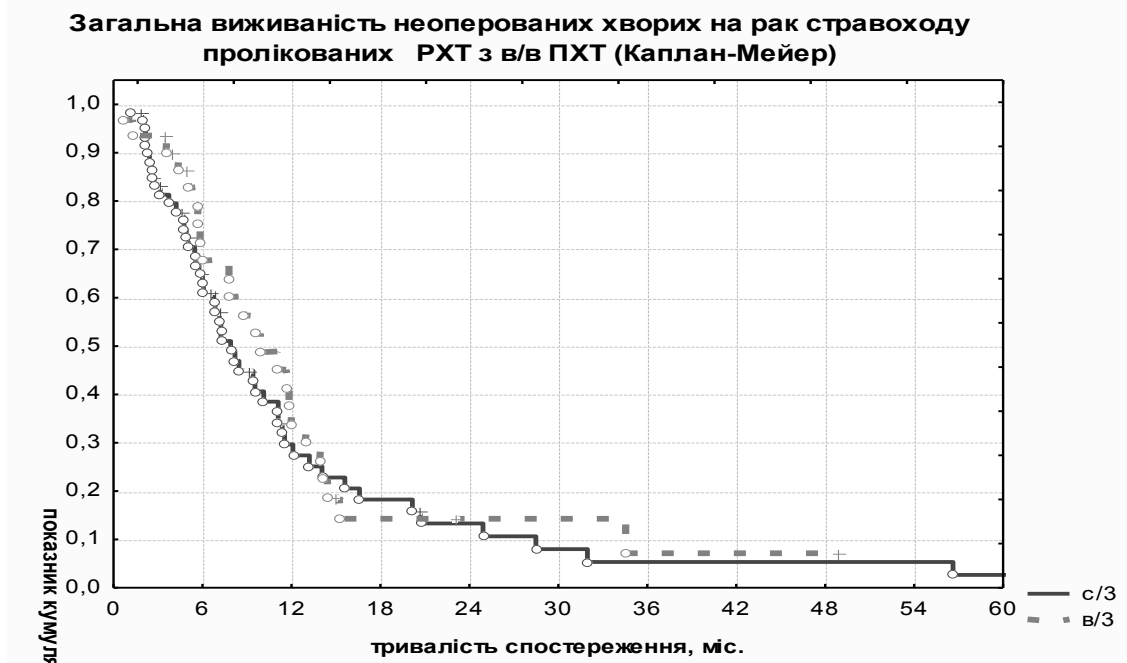


Рис. 4.37. Вживаність хворих після РХТ з внутрішньовенною ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

З наведених даних видно, що внутрішньовенна ПХТ є більш ефективною у хворих на РВВС, ніж у хворих на РСЧВВС, але розбіжності при вивченні лонг-рангових критерії є недостовірними ($p = 0,1554$; $p > 0,05$). Це підтверджується вивченням медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

**Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ
з внутрішньовенною ПХТ залежно від локалізації первинної пухлини**

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	8,79	10,84 ± 1,76
РСЧВВС	6,75	10,23 ± 1,58

При вивченні ризиків смерті (рис. 4.38–4.39) важливим є плато максимального ризику смерті у хворих на РВВС з 6 до 12 міс. спостереження, при цьому у хворих на РСЧВВС пік максимального ризику – у 6 міс.

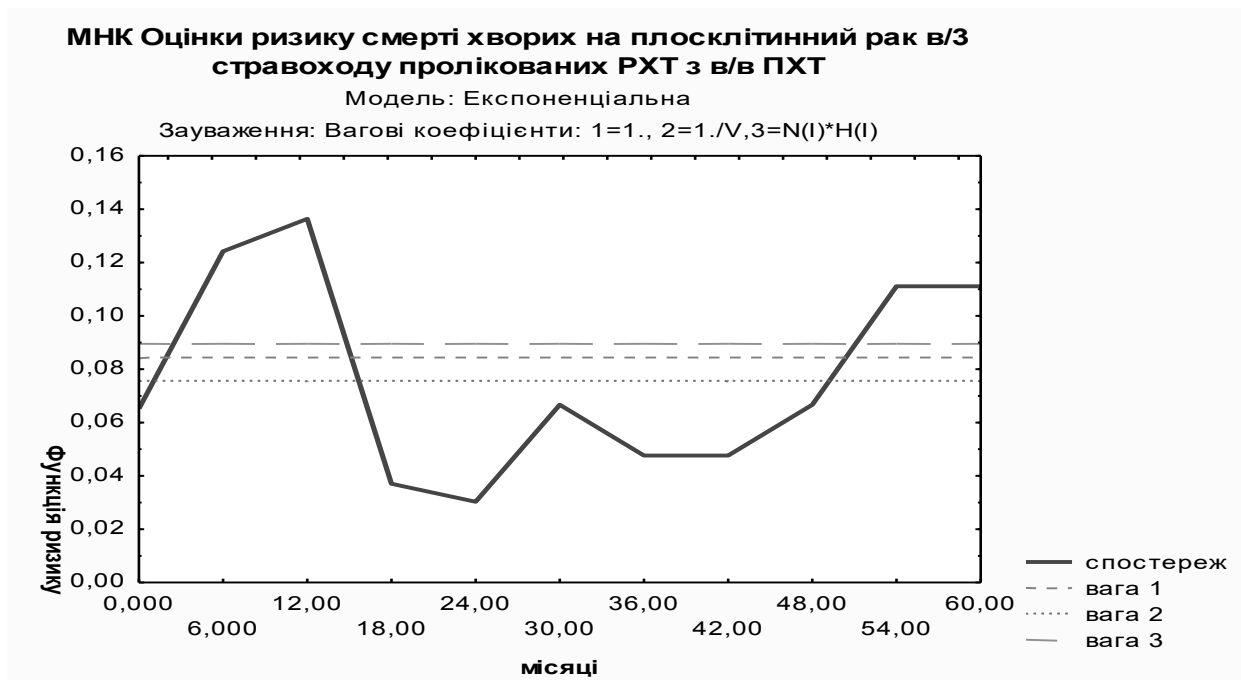


Рис. 4.38. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньовенною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

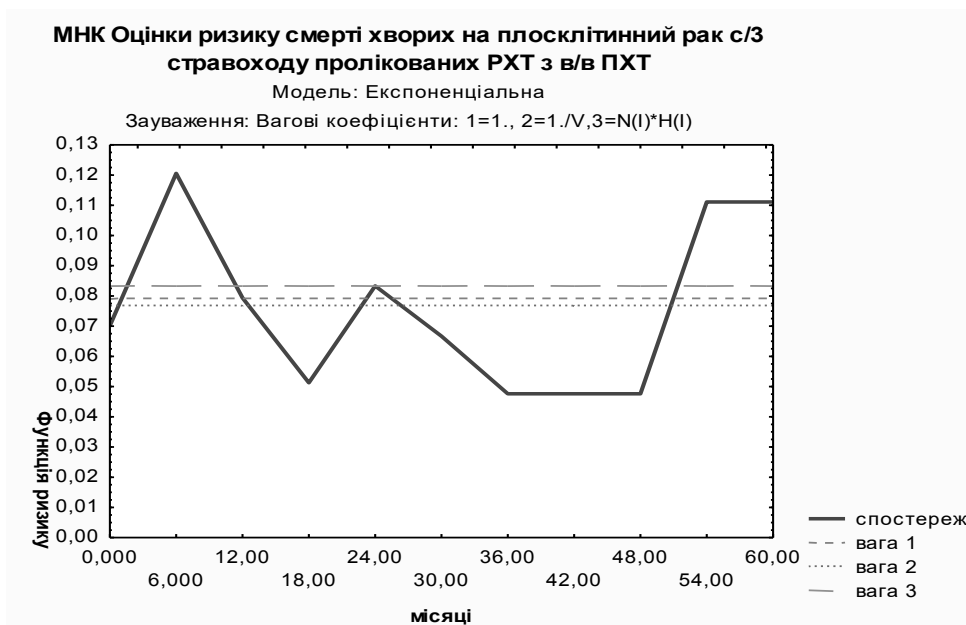


Рис. 4.39. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньовенною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

Отже, як внутрішньо артеріальна, так і внутрішньовенна ПХТ були в обох випадках більш ефективні у хворих на РВВС, ніж у хворих на РСЧВВС.

Наступним кроком було порівняння ефективності системної та внутрішньоартеріальної ПХТ при РХТ в основній та порівняльній групах (рис. 4.40–4.41).

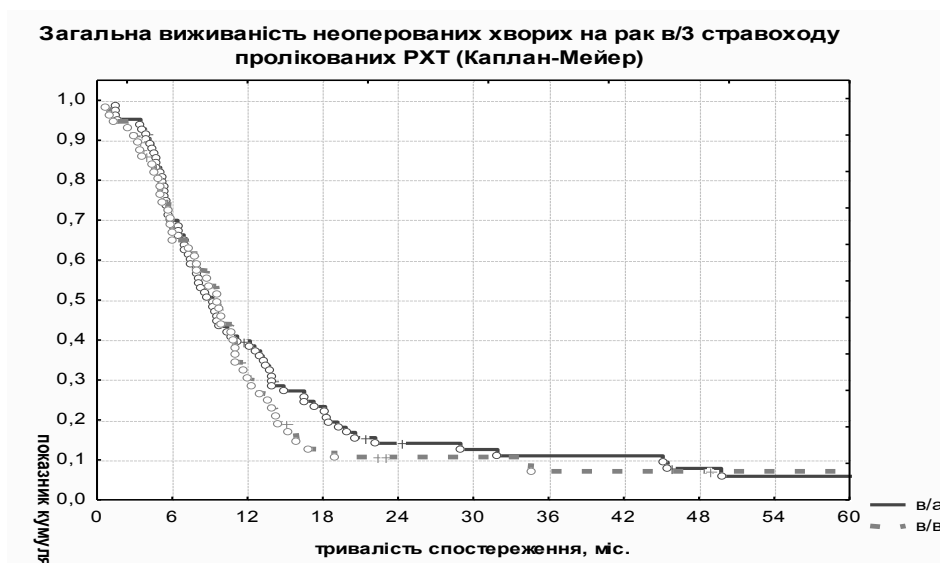


Рис. 4.40. Виживаність хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною та внутрішньовенною ПХТ: в/а – хворі з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – хворі з внутрішньовенною ПХТ

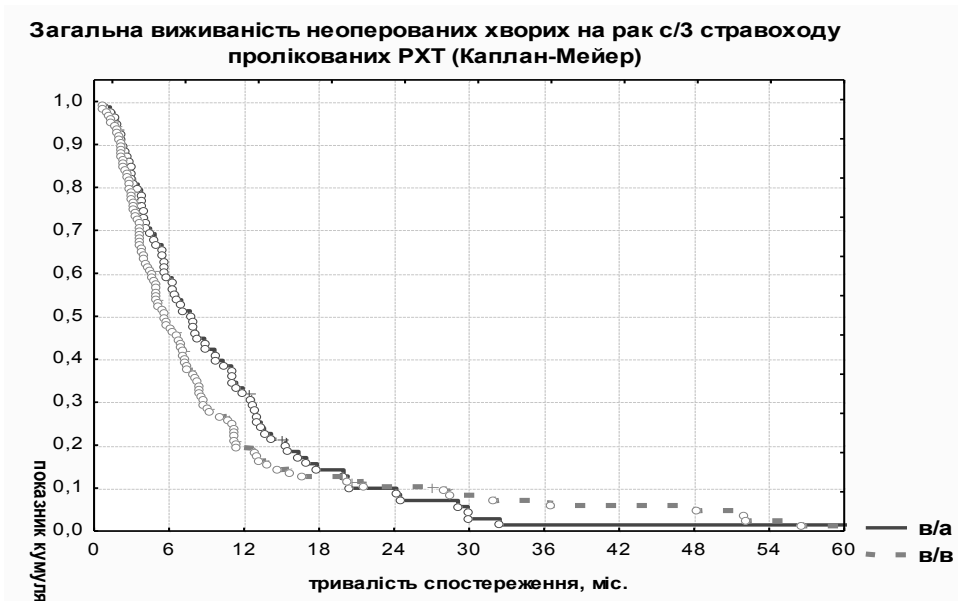


Рис. 4.41. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною та внутрішньовенною ПХТ: в/а – хворі з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – хворі з внутрішньовенною ПХТ

З рисунка 4.40 видно, що у хворих на РВВС є тенденція до більш високої ефективності внутрішньоартеріальної ПХТ (при вивченні лонг-рангових критеріїв між групами – $p = 0,92012$; $p > 0,05$), а з рисунка 4.40 видно, що у хворих на РСЧВВС тенденція до більш високої ефективності внутрішньоартеріальної ПХТ зберігається до 21 міс. спостереження, але потім кращі результати виживаності демонструють хворі з внутрішньовенною ПХТ (за лонг-ранговими критеріями розбіжності недостовірні, $p = 0,809786$; $p > 0,05$).

Відповідно до отриманих даних, є тенденція до більш високої ефективності внутрішньоартеріальної ПХТ порівняно з системною у хворих на РВВС, а у хворих на РСЧВВС така тенденція простежується тільки до 21 міс. спостереження.

Після вивчення основних тенденцій ефективності різних підходів до ПХТ у основній та порівняльній групах ми вирішили окремо порівняти ефективність платиновмісних та таксановмісних схем залежно від шляху введення препаратів – окремо в основній та у порівняльній групах для визначення найбільш оптимального виду ПХТ при РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС.

Ми порівняли ефективність ПХТ платиновмісними препаратами у хворих на РВВС залежно від шляху введення препаратів (табл. 4.27 та рис. 4.4)

Таблиця 4.27

**Вживаність хворих на РВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ
залежно від шляху введення препаратів, %**

Тривалість спостереження, міс.	Методика ПХТ	
	внутрішньоартеріальна	внутрішньовенна
6	74,14 ± 5,75	70,21 ± 9,43
12	42,74 ± 6,52	35,11 ± 9,96
18	24,55 ± 5,75	16,38 ± 7,91
24	16,7 ± 5,08	13,11 ± 7,56
30	14,47 ± 4,86	9,83 ± 6,95
36	12,06 ± 4,61	4,91 ± 4,91
42	10,85 ± 4,46	2,46 ± 3,48
48	6,51 ± 3,58	1,23 ± 2,13
54	4,34 ± 2,97	
60	74,14 ± 5,75	



Рис. 4.42. Вживаність хворих на РВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – хворі з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – хворі з внутрішньовенною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між порівняльними групами – $p = 0,90204$; $p > 0,05$, відмінності недостовірні, але дещо кращі показники внутрішньоартеріальної ПХТ з платиновмісними схемами, що підтверджується при вивченні медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.28)

Таблиця 4.28

Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ з платиновмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Внутрішньоартеріальна	10,28	15,08 ± 2,28
Внутрішньовенна	9,31	11,89 ± 2,19
Разом	9,52	14,5 8 ± 1,81

Наступним кроком було порівняння ефективності таксановмісних схем у хворих на РВВС залежно від шляху введення препаратів (табл. 4.29, рис. 4.42). Треба зазначити, що хворих на РВВС, які отримували внутрішньовенну ПХТ з таксанами було всього 7, ця вибірка є нерепрезентативною (табл. 4.29, рис. 4.43).

Таблиця 4.29

Вживаність хворих на РВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів, %

Тривалість спостереження, міс.	Методика ПХТ	
	внутрішньоартеріальна	внутрішньовенна
6	64,71 ± 9,46	70,26 ± 17,90
12	40,44 ± 9,81	6,59 ± 9,27
18	24,26 ± 8,6	
24	8,09 ± 5,48	
30	6,07 ± 4,8	
36	4,55 ± 4,05	
42	3,41 ± 3,34	
48	2,27 ± 2,59	

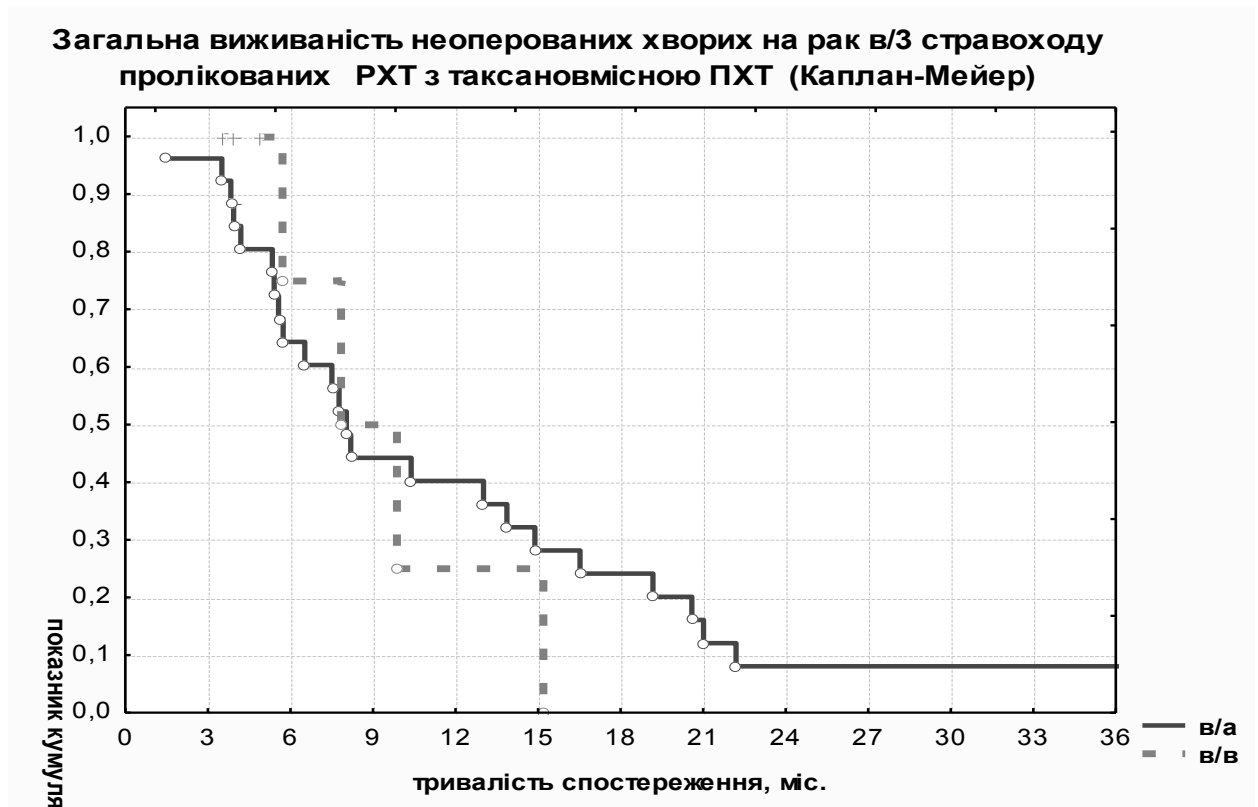


Рис. 4.43. Виживаність хворих на РВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – хворі з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – хворі з внутрішньовенною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв – $p = 0,79854$; $p > 0,05$, розбіжності недостовірні, але при вивченні медіани та середньої тривалості життя перевага за внутрішньоартеріальною таксановмісною ПХТ (табл. 4.30).

Таблиця 4.30

Медіана та середня тривалість життя у хворих після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Внутрішньоартеріальна	7,90	$13,47 \pm 2,96$
Внутрішньовенна	5,71	$7,27 \pm 1,58$
Разом	7,89	$11,02 \pm 1,37$

Після визначення більш високої ефективності як внутрішньоартеріальної ПХТ з платиновмісними, так і внутрішньоартеріальної ПХТ з таксановмісними схемами була порівняна їх ефективність при РВВС (рис. 4.44).

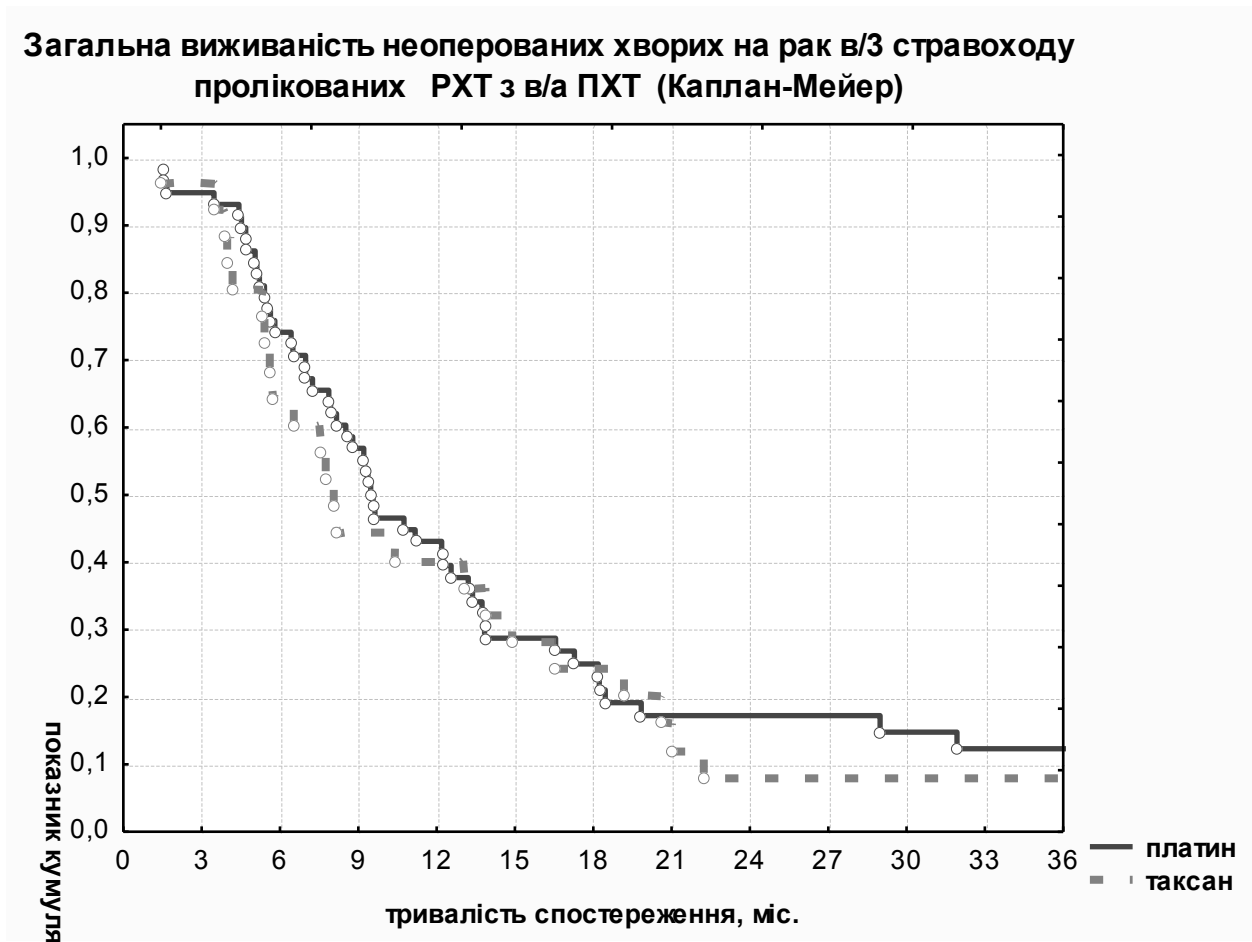


Рис. 4.44. Виживаність хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ від виду ПХТ: платин – хворі з платиновмісною ПХТ, в/в – хворі з таксановмісною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв ($p = 0,76059$; $p > 0,05$), розбіжності недостовірні, але при порівнянні медіани та середньої тривалості життя кращі показники у хворих з внутрішньоартеріальною платиновмісною, ніж таксановмісною ПХТ (табл. 4.31).

Таблиця 4.31

**Медіана та середня тривалість життя у хворих на РВВС після РХТ
з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від типу ПХТ**

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Платиновмісна внутрішньоартеріальна	10,28	15,08 ± 2,28
Таксановмісна внутрішньоартеріальна	7,90	13,47 ± 2,96

Отже, виходячи з аналізу власних даних, можна стверджувати, що найбільш оптимальним режимом РХТ для хворих на РВВС є проведення 2 курсів дистанційної ПТ з СВД до 30 Гр кожний з внутрішньоартеріальною ПХТ із застосуванням платиновмісних схем. Схеми ПХТ із додаванням таксанів (до речі – більш вартісних препаратів) не показали своєї переваги у хворих на РВВС незалежно від шляху їх введення. Були оцінені ризики смерті у хворих на РВВС при різних видах ПХТ (рис. 4.45–4.47). Оцінки ризику у хворих з внутрішньовенним введенням таксановмісних схем не проводили за малої кількості хворих та високої вірогідної похибки.

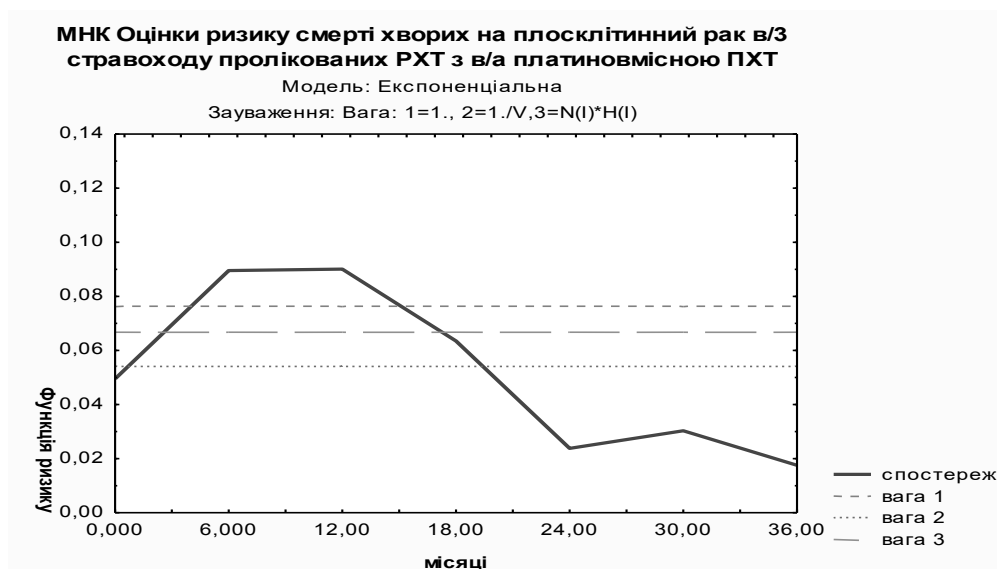


Рис. 4.45. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною платиновмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

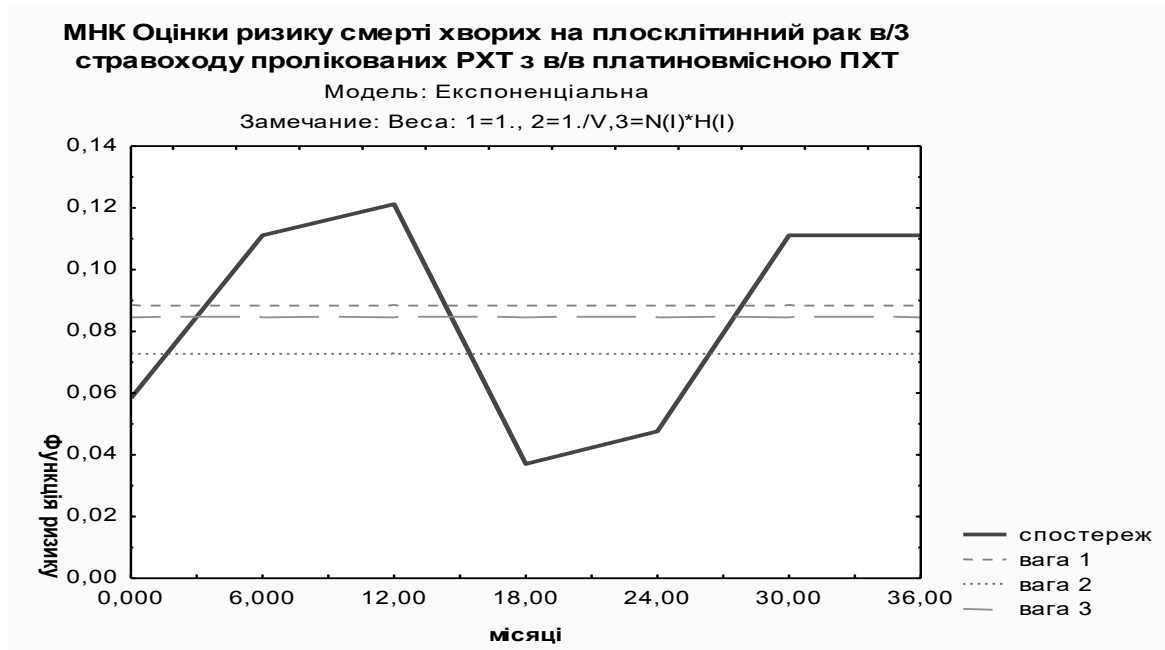


Рис. 4.46. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньовенною платиновмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

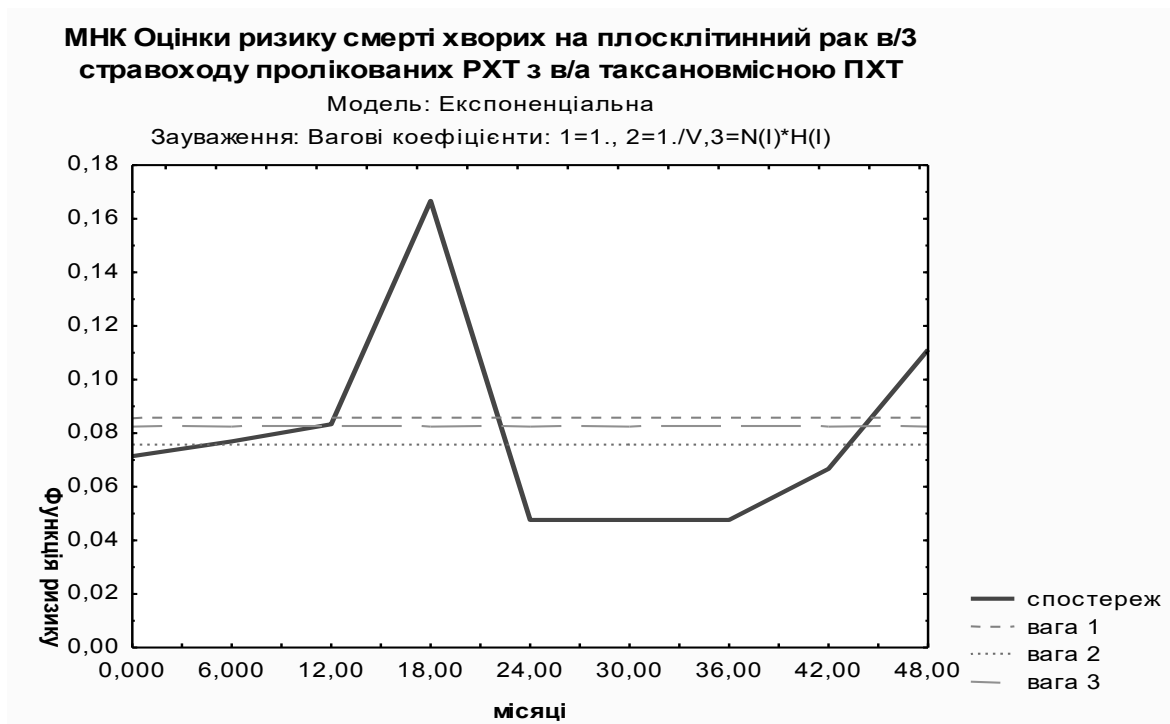


Рис. 4.47. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною таксановмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

При оцінці ризиків смерті хворих на РВВС виявлен, що при застосуванні платиновмісних схем максимальні ризики смерті з 6 до 12 міс., тоді як при застосуванні внутрішньоартеріальної ПХТ з таксановмісними схемами максимальний ризик смерті є на 18 міс. спостереження.

Подібним чином була проаналізована та порівняна ефективність різних видів ПХТ у хворих на РСЧВВС.

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами – $p = 0,50032$; $p > 0,05$, розбіжності недостовірні, але як видно з таблиці 4.32 та рисунка 4.48, з 3 до 24 міс. краща виживаність була у хворих на РСЧВВС, що отримували внутрішньоартеріальну платиновмісну ПХТ, ніж із системним застосуванням платиновмісної ПХТ, про що також свідчать показники медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.33).

Таблиця 4.32

**Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ
залежно від шляху введення препаратів, %**

Тривалість спостереження, міс.	Методика ПХТ	
	внутрішньоартеріальна	внутрішньовенна
6	56,82 ± 7,47	56,96 ± 7,88
12	27,27 ± 6,71	15,28 ± 5,96
18	18,18 ± 5,81	9,17 ± 4,90
24	13,64 ± 5,17	7,64 ± 4,53
30	4,55 ± 3,14	5,09 ± 3,67
36	2,27 ± 2,25	2,55 ± 2,57
42	1,14 ± 60	1,27 ± 1,81
48	0,57 ± 0,98	0,64 ± 1,11

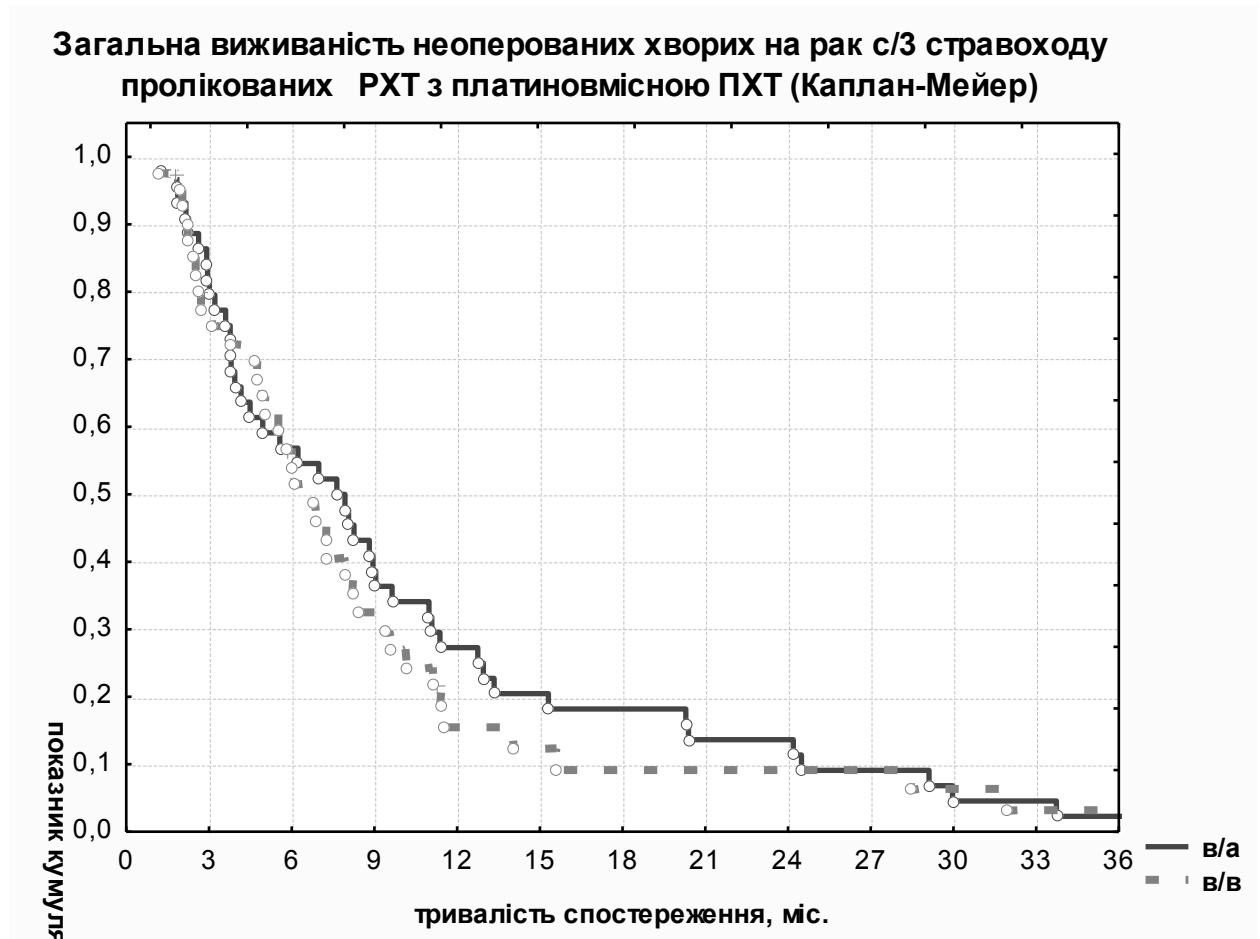


Рис. 4.48. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – з внутрішньовенною ПХТ

Таблиця 4.33

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РСЧВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Внутрішньоартеріальна	7,78	11,88 ± 2,07
Внутрішньовенна	6,00	8,62 ± 1,56

Таким чином, виявлена краща виживаність у хворих на РСЧВВС після РХТ з платиновмісною внутрішньоартеріальною ПХТ, ніж з внутрішньовенною (табл. 4.34, рис. 4.49).

Таблиця 4.34

**Вживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ
залежно від шляху введення препаратів, %**

Тривалість спостереження, міс.	Методика ПХТ	
	внутрішньовенна	внутрішньоартеріальна
6	83,33 ± 8,78	65,52 ± 8,83
12	68,84 ± 11,81	37,93 ± 9,01
18	43,03 ± 13,90	15,17 ± 6,89
24	23,90 ± 12,70	10,11 ± 6,18
30	11,95 ± 10,57	5,06 ± 4,73
36	5,98 ± 7,98	
42	2,99 ± 4,98	
48	1,49 ± 2,91	
54	0,75 ± 1,63	
60	0,37 ± 0,90	

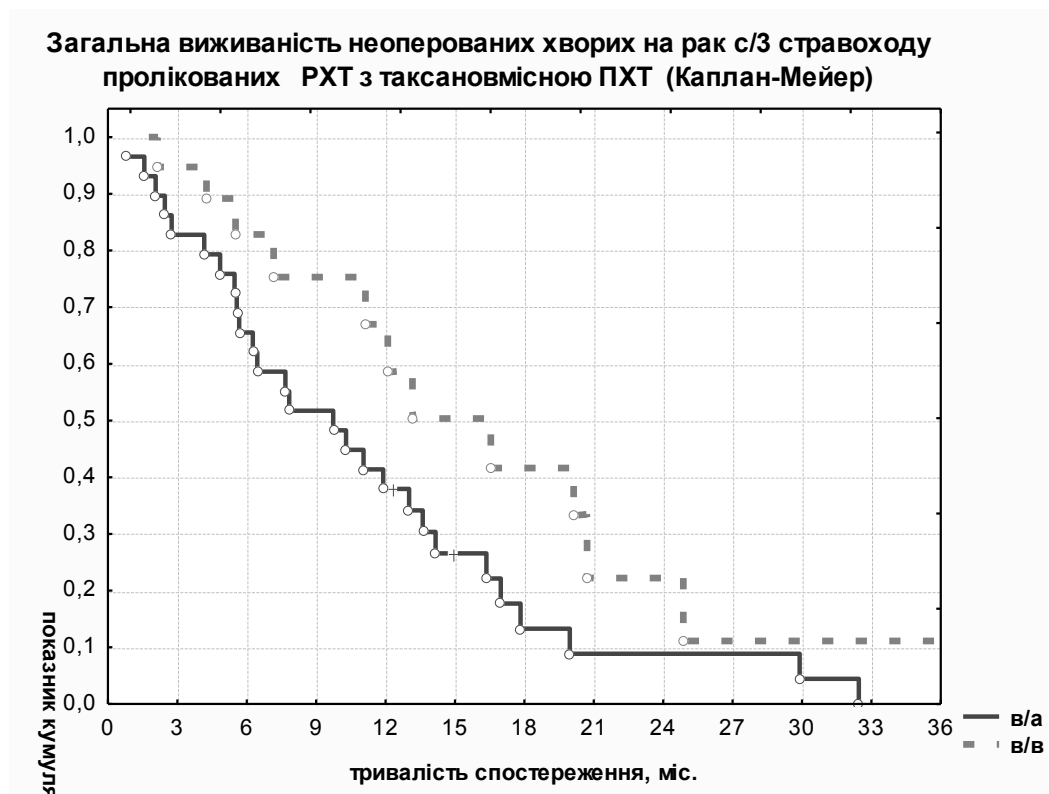


Рис. 4.49. Вживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – з внутрішньоартеріальною ПХТ, в/в – з внутрішньовенною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами – $p = 0,05092$; $p > 0,05$, розбіжності є майже достовірні, це підтверджують показники медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.35).

Таблиця 4.35

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РСЧВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Внутрішньоартеріальна	9,74	10,62 ± 1,45
Внутрішньовенна	8,10	13,52 ± 3,58
Разом	9,05	11,81 ± 1,69

Таким чином, у хворих на РСЧВВС майже достовірно кращою є виживаність з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ порівняно з таксановмісною внутрішньоартеріальною ПХТ. Порівняна ефективність внутрішньоартеріальної та внутрішньовенної ПХТ залежно від виду ПХТ у хворих на РСЧВВС (рис. 4.50).

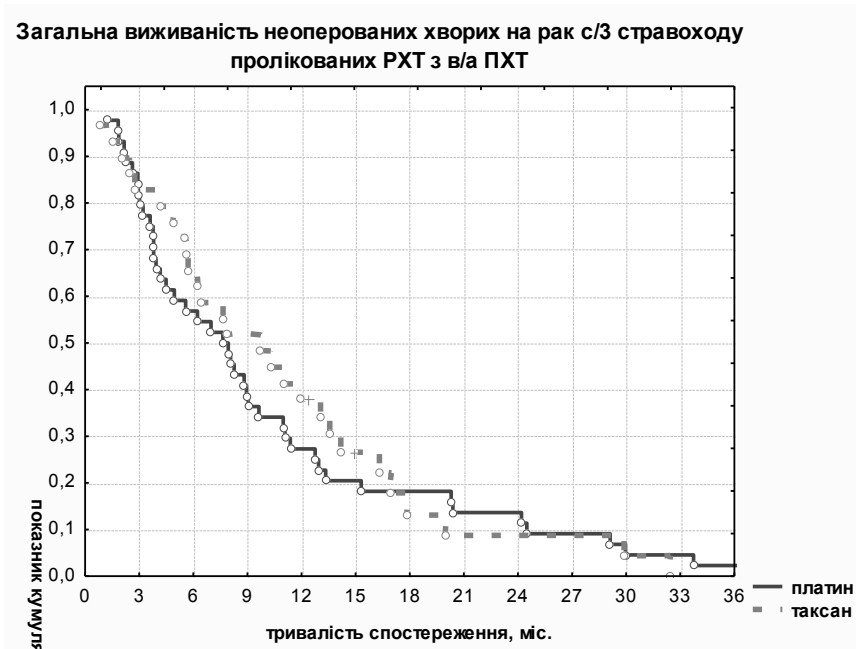


Рис. 4.50. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: таксан – з таксановмісною ПХТ, платин – з платиновмісною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами – $p = 0,69948$; $p > 0,05$, розбіжності недостовірні, але, як видно з рисунка 4.49, з 3 до 15 міс. краща виживаність була у хворих на РСЧВВС, які отримували внутрішньоартеріальну ПХТ з таксановмісними схемами, про що також свідчать показники медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.36, рис. 4.51), де медіана життя у хворих з таксановмісними схемами значно вища, а розбіжності середньої тривалості життя недостовірні.

Таблиця 4.36

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від типу ПХТ

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Платиновмісна	7,78	$11,88 \pm 2,07$
Таксановмісна	9,74	$10,62 \pm 1,45$

Загальна виживаність неоперованих хворих на рак с/3 стравоходу пролікованих РХТ з в/в ПХТ

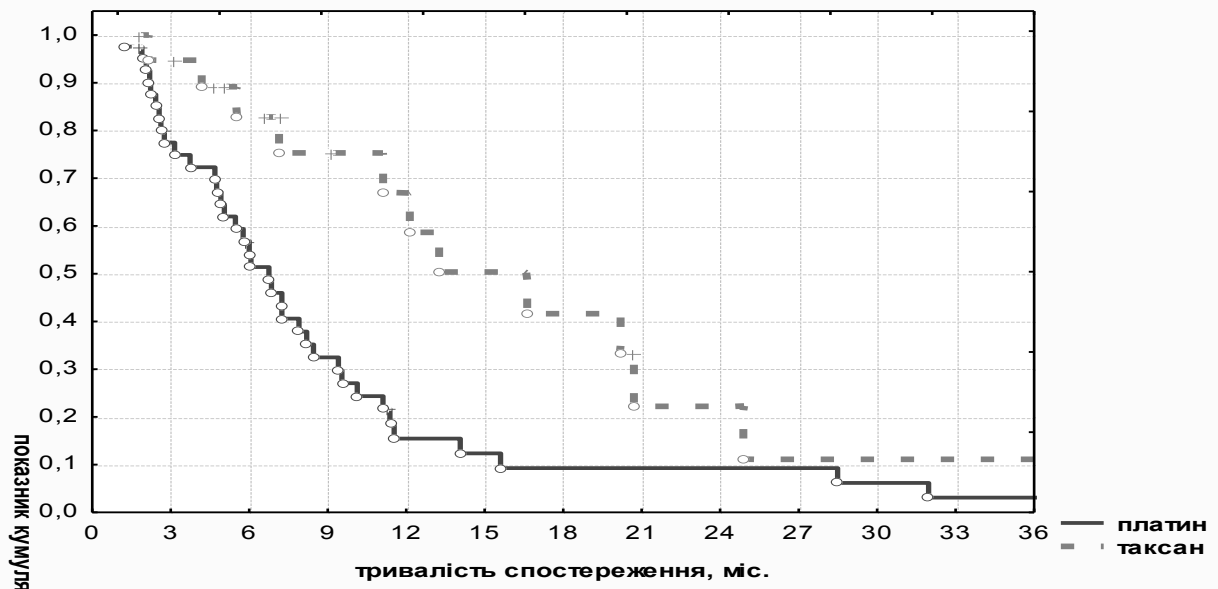


Рис. 4.51. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: таксан – з таксановмісною ПХТ, платин – з платиновмісною ПХТ

При вивченні лонг-рангових критеріїв між групами – $p = 0,00412$; $p < 0,05$, розбіжності достовірні, краща виживаність була у хворих на РСЧВВС, які отримували внутрішньовенну ПХТ з таксановмісними схемами, це засвідчують показники медіани та середньої тривалості життя (табл. 4.37).

Таблиця 4.37

Медіана та середня тривалість життя у хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньовенною ПХТ залежно від типу ПХТ

Методика ПХТ	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
Платиновмісна	6,00	$8,62 \pm 1,56$
Таксановмісна	8,10	$13,52 \pm 3,58$

Були оцінені ризики смерті хворих на РСЧВВС залежно від виду ПХТ та шляху введення препаратів (рис. 4.52–4.55).

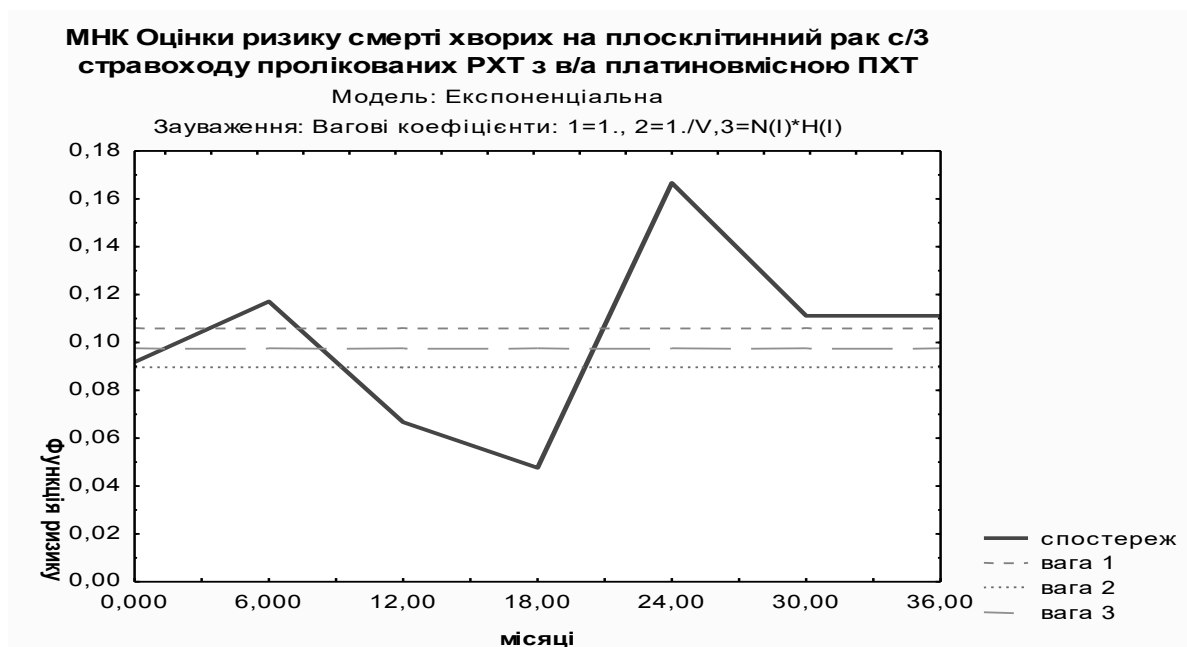


Рис. 4.52. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною платиновмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

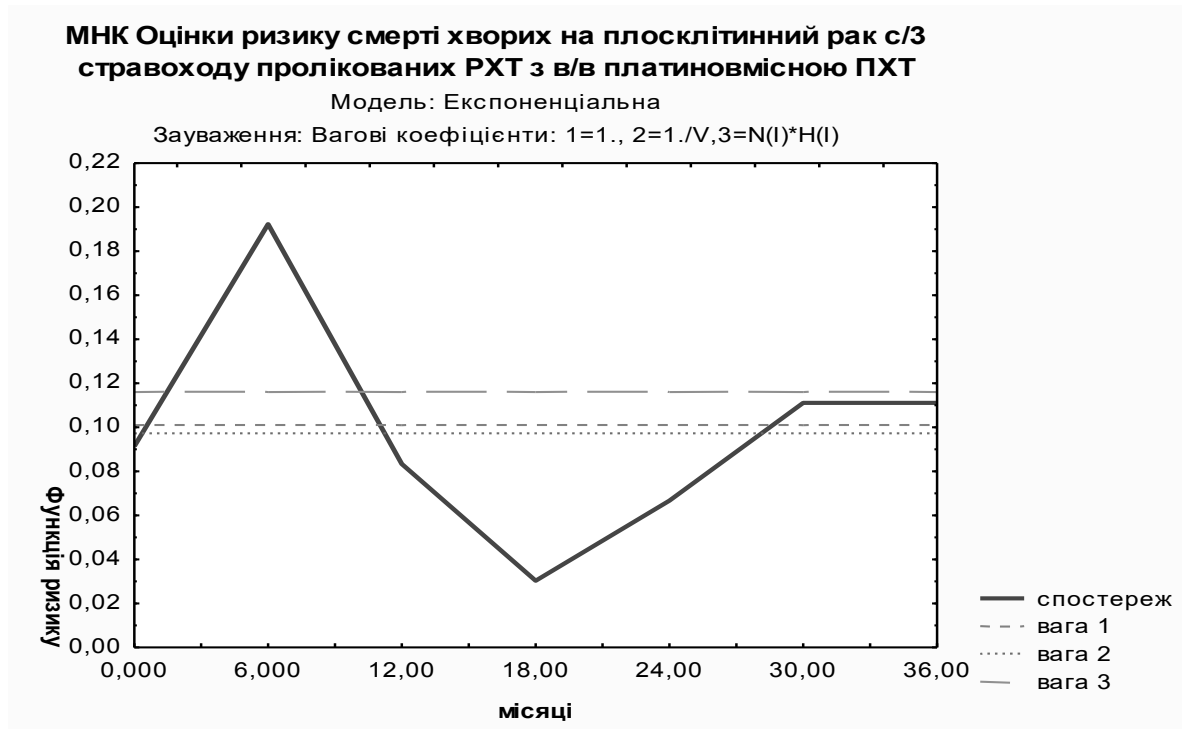


Рис. 4.53. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньовенною платиновмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

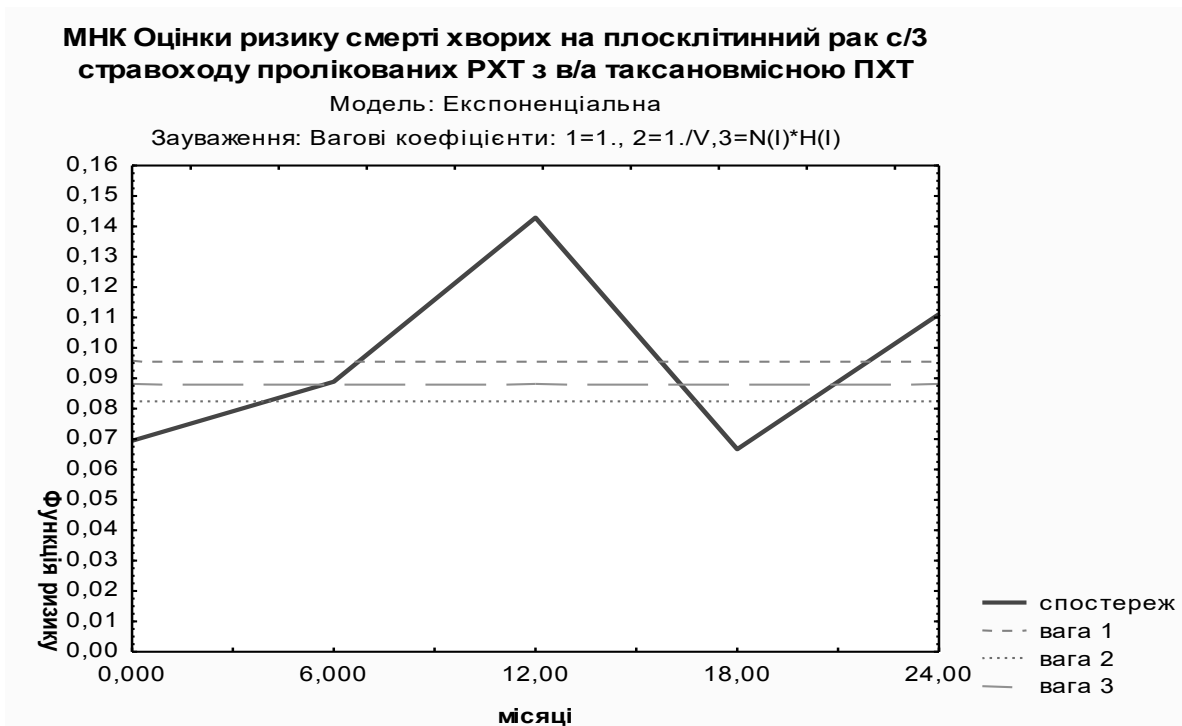


Рис. 4.54. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

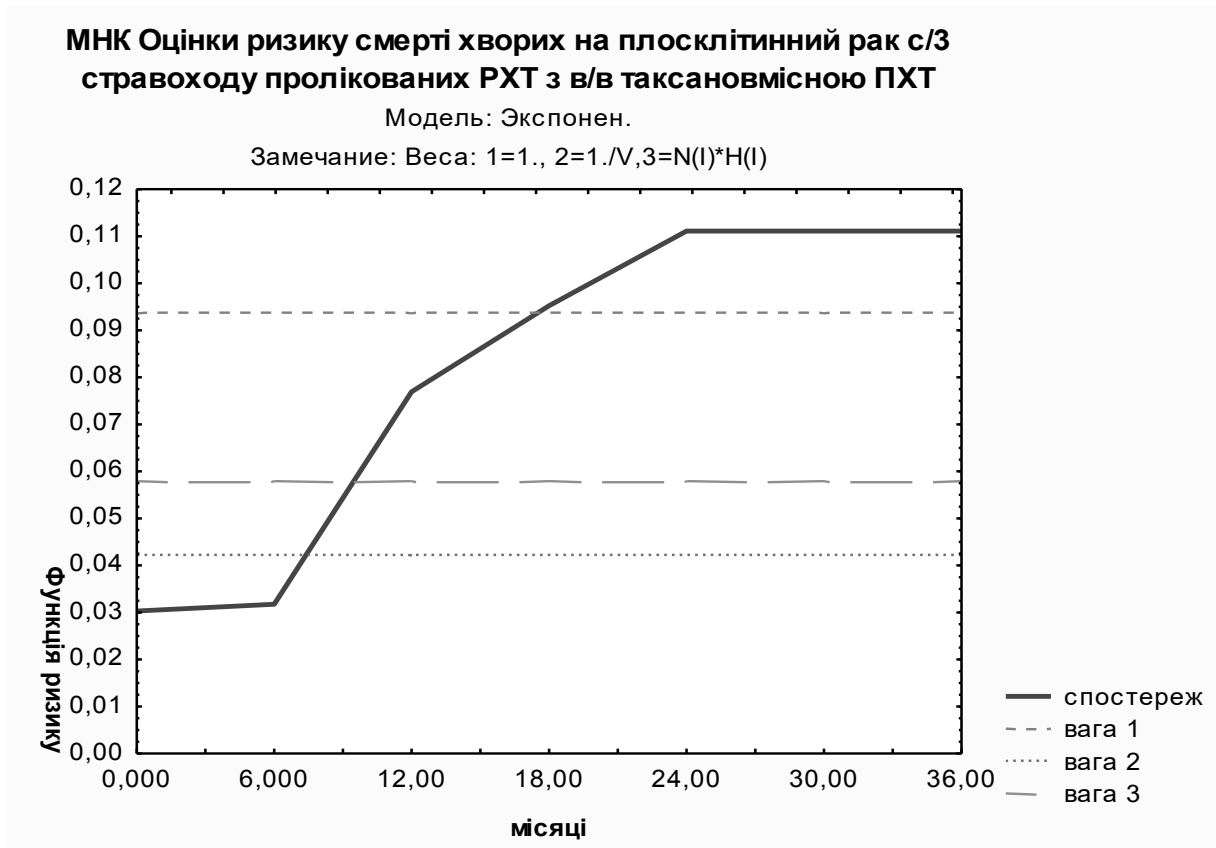


Рис. 4.55. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ: МНК – метод найменших квадратів

Ризики смерті у хворих на РСЧВВС є високими через 6 міс. після РХТ з платиновмісними схемами, а при застосуванні таксановмісних схем вони підвищуються через рік після лікування, що у даному разі свідчить про більш високу ефективність таксановмісних схем РХТ.

Таким чином, найбільш оптимальним режимом у хворих на РСЧВВС є проведення 2 курсів ПТ з СВД по 30 Гр кожний та додавання системної таксановмісної ПХТ.

Резюме

Після проведеного власного ретроспективного рандомізованого дослідження консервативного лікування у хворих на РВВС та РСЧВВС та узагальнення його результатів можна зазначити наступні положення.

Віддаленні результати лікування хворих за методом самостійної ПТ є незадовільними, виживаність вкрай низька в обох групах хворих. Цей метод лікування можна застосовувати у хворих, які мають протипокази до РХТ та хірургічного лікування. Наразі як хворим на РВВС, так і хворим на 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 хворих, які не є кандидатами на хірургічне лікування, доцільним є проведення РХТ, результати лікування якої достовірно кращі, ніж при самостійній ПТ. Але виявлені певні особливості оптимальних режимів РХТ у основній та порівняльній групах.

Це обов'язкове застосування схем ПХТ, що містять препарати платини, причому як у хворих з РВВС, так і у хворих з РСЧВВС. Використання схем ПХТ без вмісту препаратів платини дає достовірно нижчі показники виживаності.

У хворих на РВВС залучення до РХТ препаратів таксанового ряду не показало більш кращих віддалених результатів порівняно із застосуванням платиновмісних схем.

При цьому виявлена тенденція до більш кращих результатів виживаності у хворих з внутрішньоартеріальною платиновмісною РХТ, що за нашими підрахунками, є найбільш оптимальним режимом лікування неоперабельних хворих на РВВС.

У хворих на РСЧВВС при використанні препаратів платини також більш ефективними виявилася внутрішньоартеріальна ПХТ. Але додавання до лікування препаратів таксанового ряду значно підвищує ефективність лікування у цієї групи хворих.

Важливо зазначити, що саме РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ виявилася найбільш ефективною у хворих на РСЧВВС, тому вона є найбільш оптимальним режимом при зазначеній локалізації.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [27, 30, 31, 46, 51, 52]:

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

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

– 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 // Клиническая 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 клинической и экспериментальной 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 // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 16–19.

– 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.

РОЗДІЛ 5

МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ В ОБСЯЗІ СУБТОТАЛЬНОЇ ЕЗОФАГЕКТОМІЇ

Результати лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу є незадовільними. Окрім того, немає чіткого алгоритму лікування таких хворих. Зазвичай лікування цих хворих є паліативним або симптоматичним та складається з самостійної променевої або хіміотерапії, найчастіше – з самостійної хіміопроменевої терапії. Радикальні оперативні втручання у хворих на РВВС виконуються переважно у високоспеціалізованих лікувальних установах хірургами, які мають власний досвід та оволоділи новітніми підходами до хірургічного лікування РВВС. Як вказувалося раніше, радикальні оперативні втручання з приводу РВВС високо травматичні, інвалідизують хворого, з високим ризиком ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень.

Розробка методу комплексного лікування для підвищення ефективності радикального лікування хворих на РВВС є одним із завдань нашого дослідження. Шляхи її вирішення ми вбачали, з одного боку, в уніфікації підходів до комплексного лікування РВВС, а з іншого, в розробці методики оптимального оперативного втручання при РВВС у обсязі субтотальної езофагектомії, яке б відповідало наступним завданням – було радикальним, найменш інвалідизуючим та зводило до мінімуму післяопераційні ускладнення та летальність.

5.1. Методика одномоментної субтотальної езофагектомії при лікуванні хворих на рак верхніх відділів стравоходу

Хірургічний метод лікування хворих на РС є основним і включає радикальне видалення ураженої частини стравоходу з пухлиною, заміщення

видаленої частини стравоходу шлунком або кишечником з накладанням стравохідного анастомозу.

Широке застосування цього методу лікування було розпочато у 60-х рр., але багато проблем, пов'язаних із хірургічною технікою, не вирішені дотепер. Однією з таких проблем є оперативне лікування раку верхніх відділів стравоходу.

Як було зазначено раніше, РВВС складає 10–15 % усіх випадків раку стравоходу та має несприятливий прогноз (п'ятирічна виживаність складає до 30 %, а хірургічне лікування є найбільш складним), що зумовлено анатомічними особливостями (близькість гортані, трахеї, глотки, великих судин, глибина залягання), характером росту пухлини (розповсюдження по довжині стравоходу, проростання в сусідні органи). Складності також виникають при пасажі після пластики стравоходу у зв'язку зі значною віддаленістю органів, необхідних для утворення трансплантата. Тому до виконання операцій при цій локалізації висувають особливі вимоги: втручання має забезпечувати адекватне радикальне видалення пухлини, бажане збереження гортані, наявність адекватних умов для формування надійного стравохідного анастомозу, що мінімізує ризик виникнення у пізньому післяопераційному періоді нориць та рубцевих стриктур стравохідного анастомозу.

Переважають виконують тотальну езофагектомію, а при неможливості виконання останньої – фаринголарингоезофагектомію – операцію, яка включає резекцію гортані і має значний негативний вплив на якість життя. Наразі широко використовують реконструктивні методики, а саме: пластику вільним тонкокишковим трансплантатом, транспозицію мобілізованого шлунка та реконструкцію великими шкірно-м'язовими клаптями, зокрема великим грудним, або дельтапекторальним.

При можливості збереження гортаноглотки операцією вибору є виконання субтотальної езофагектомії, коли стравохідний анастомоз накладають з цервікального доступу (операція Мак-Кеона).

Оптимальною є реконструкція стравоходу шлунком, який переміщують у середостіння, що забезпечує задовільне кровопостачання шлунка, накладання тільки одного (стравохідно-шлункового) анастомозу, можливість одномоментної роботи двох хірургічних бригад.

Позитивним є те, що оперативне втручання є радикальним, одномоментним та потребує накладання лише одного анастомозу – стравохідно-шлункового, а недоліками – високий відсоток неспроможності анастомозу – 9,6 %, рубцевих стриктур, травми зворотних нервів – 29,3 %.

Нами було поставлено завдання удосконалити спосіб хірургічного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу, шляхом радикального видалення пухлини з накладанням трансплеврального механічного стравохідно-шлункового анастомозу, накладанням нутритивної мікроеюности та дренажуванням шийного простору із лівобічної цервікотомії. Всі ці заходи повинні підвищити радикалізм хірургічного втручання, надійність стравохідно-шлункового анастомозу, покращити функціональні результати операції та якість життя хворих, знизити частоту післяопераційних ускладнень.

Нами була розроблена оригінальна методика одномоментної субтотальної езофагектомії. Вона полягає у наступному. Під час оперативного втручання першим етапом при положенні хворого на лівому боці виконують торакотомію справа по 4-му міжребер'ю. Визначають резектабельність пухлини. Якщо пухлина є резектабельною, виконують мобілізацію стравоходу з пухлиною та оточуючою клітковиною від діафрагми до верхньої апертури грудної порожнини (рис. 5.1). Дренують праву плевральну порожнину зазвичай у 9-му міжребер'ї та накладають провізорні шви на операційну рану.

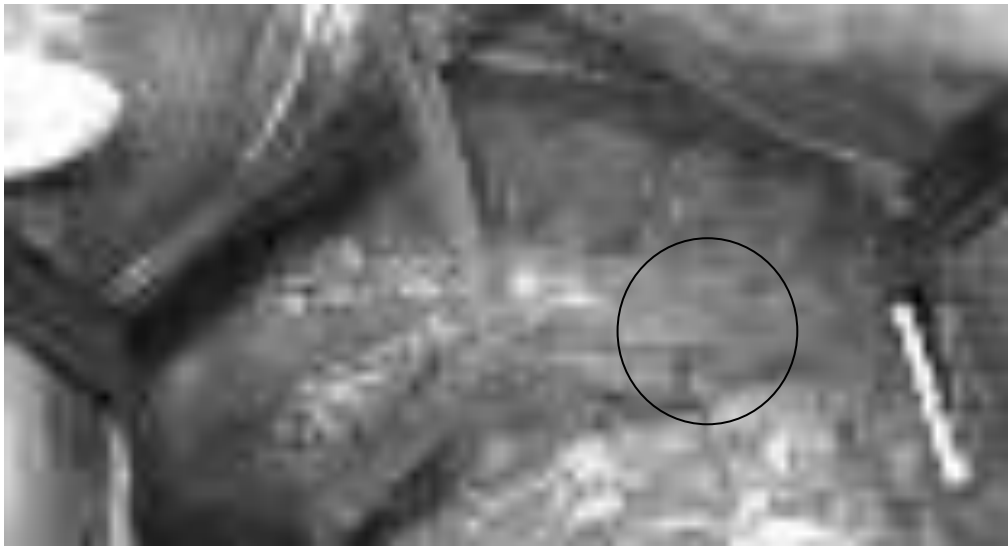


Рис. 5.1. Мобілізація стравоходу з пухлиною під час правобічної торакотомії. Колом позначена пухлина

Під час другого етапу хворий перебуває в положенні на спині, виконують верхньосерединну лапаротомію, мобілізують шлунок у якості трансплантата із збереженням кровопостачання за рахунок правих судин. Накладають нутритивну підвісну мікроєюностому, у яку інтраопераційно вводять зонд для харчування, рану зашивають із дренажуванням черевної порожнини через контрапертуру (рис. 5.2).



Рис. 5.2. Накладання мікроєюностоми з введенням нутритивного зонда

При третьому заключному етапі хворий знов перебуває у положенні на лівому боці, виконують реторакотомію. Стравохід перетинають не менш ніж 2 см вище пухлини в оральному напрямку (рис. 5.3).



Рис. 5.3. Пересічення стравоходу (оральний кінець)

Шлунок переміщують у плевральну порожнину. На кінець стравоходу, що залишився, накладають кисетний шов через усі шари. За допомогою циркулярного дворядного зшивального апарата через усі шари накладають стравохідно-шлунковий анастомоз (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Накладання стравохідно-шлункового анастомозу за допомогою циркулярного зшивального апарата

Препарат відсікають із застосуванням лінійного зшивального апарата, на місце відсічення накладають другий ряд серо-серозних швів. Куксу шлунка вкладають у середостіння в ложе стравоходу та підшивають до парієтальної плеври у верхній апертурі грудної клітки, намагаючись відмежувати стравохідно-шлунковий анастомоз від плевральної порожнини (рис. 5.5).

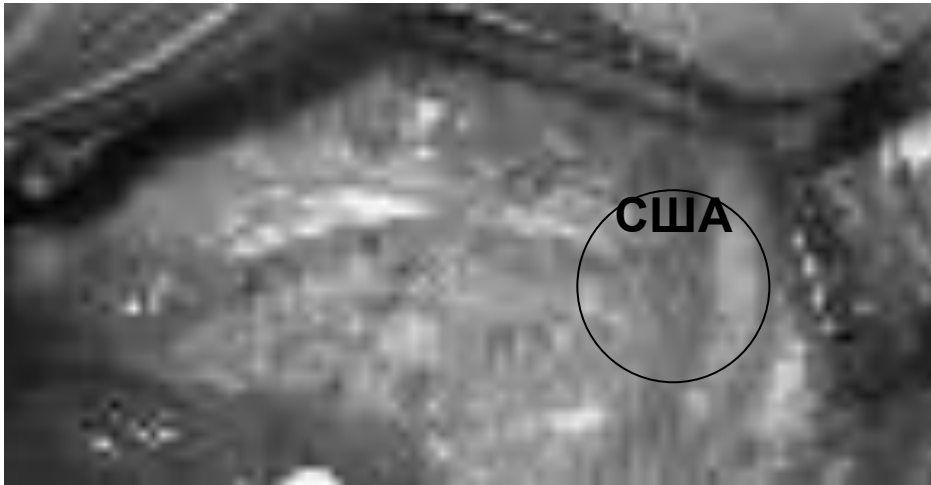


Рис. 5.5. Шлунковий трансплантат у правій плевральній порожнині. США – стравохідно-шлунковий анастомоз

Виконують лівобічну цервікотомію, з якої дрениують шийний відділ стравоходу та верхнє середостіння (рис. 5.6). Рани зашивають.



Рис. 5.6. Дренування шийного відділу стравоходу та верхнього середостіння

Прикладами виконання розробленого оперативного втручання є витяги з двох історій хвороби:

Хвора М. Н. Й., 52 років, історія хвороби № 4861, 29.03.16. госпіталізована у відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку з діагнозом рак верхньогрудного відділу стравоходу T3N1M0 III стадії. До цього хвора отримала в неoad'ювантному режимі 2 цикли радіохіміотерапії. У відділенні проведено клінічне обстеження, стан хворої визнаний операбельним, пухлина верхньогрудного відділу стравоходу – як резектабельна. 07.04.16 виконана субтотальна езофагектомія за розробленою методикою. При ревізії під час торакотомії встановлено, що пухлина верхньогрудного відділу стравоходу розмірами 4×4×2 см із наявністю збільшених параезофагеальних регіонарних лімфатичних вузлів є резектабельною. Виконано мобілізацію стравоходу з пухлиною та оточуючою клітковиною. Під час верхньосерединної лапаротомії шлунок мобілізований в якості трансплантата із збереженням кровопостачання за рахунок правих судин та накладена підвісна нутритивна мікроєюностома. Після виконання реторакотомії стравохід пересічено на 2 см вище верхнього краю пухлини, шлунок переведено у праву плевральну порожнину та накладено стравохідно-шлунковий анастомоз «кінець у бік» із використанням циркулярного дворядного зшивального апарата із діаметром голівки 21 мм. Препарат видалено за допомогою лінійного зшивального апарата. Кукса шлунка вшита, фіксована у середостінні та до апертури грудної порожнини. Через лівобічну цервікотомію виконане дронування шийного відділу стравоходу та верхнього середостіння. Накладено пошарові шви на післяопераційні рани. Хвора переведена у відділення інтенсивної терапії, а потім – у профільне відділення в задовільному стані. Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень, шви знято на 8-му добу. У задовільному стані пацієнтка виписана додому.

Хворий Г. А. В., 49 років, історія хвороби № 18065. 01.12.16 госпіталізований у відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку з діагнозом рак верхньогрудного відділу

стравоходу T3N1M0 III стадії. У відділенні проведено клінічне дообстеження, стан хворого оцінено як операбельний, пухлина стравоходу – як резектабельна. До цього хворий отримав у неоад'ювантному режимі 2 цикли радіохіміотерапії. 06.12.16 виконана субтотальна езофагектомія за розробленою методикою. При ревізії під час торакотомії встановлено, що пухлина верхньогрудного відділу стравоходу розмірами 2×3×2 см є резектабельною, лімфатичні вузли не візуалізуються. Виконано мобілізацію стравоходу з пухлиною та оточуючою клітковиною. Під час верхньосерединної лапаротомії шлунок мобілізовано в якості трансплантата із збереженням кровопостачання за рахунок правих судин та накладена підвісна нутритивна мікроєюностома. Після реторакотомії стравохід пересічено на 2 см вище верхнього краю пухлини, шлунок переміщено у праву плевральну порожнину та накладено стравохідно-шлунковий анастомоз «кінець у бік» із використанням циркулярного дворядного зшивального апарата із діаметром голівки 21 мм. Препарат видалено за допомогою лінійного зшивального апарата. Кукса шлунка вшита, фіксована у середостінні та до апертури грудної порожнини. Через лівобічну цервікотомію виконане дренажування шийного відділу стравоходу та верхнього середостіння. Накладено пошарові шви на післяопераційні рани. Хворий переведений у відділення інтенсивної терапії, а на наступну добу – у профільне відділення в задовільному стані. Перебіг післяопераційного періоду – без ускладнень, шви знято на 8-му добу. У задовільному стані виписаний додому.

5.2. Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу

Рандомізованими дослідженнями не доведено істотного поліпшення загальної виживаності хворих, які отримували як самостійну, так і перед-/післяопераційну променеви терапію. Подібних результатів досягають і при застосуванні самостійної поліхіміотерапії. Однак, істотне підвищення результатів лікування хворих на рак стравоходу спостерігають при проведенні одночасної радіохіміотерапії як самостійної, так і нео-/ад'ювантної.

Переважаю застосовують 1 курс променевої терапії із сумарною вогнищевою дозою від 40 до 50,4 Гр з одночасним системним (внутрішньовенним) введенням цитостатиків. При лікуванні хворих на рак верхніх відділів стравоходу існує тенденція до збільшення сумарної вогнищевої дози до 60–70 Гр.

Нами був розроблений метод комплексного лікування хворих на РВВС. Він полягає у наступному. Після обстеження та за відсутності протипоказів хворим на рак верхньогрудного відділу стравоходу проводять дистанційну променеву терапію з разовою вогнищевою дозою 2 Гр на добу до сумарної вогнищевої дози 30 Гр. Одночасно, з першого дня променевої терапії, хворому проводять суперселективну поліхіміотерапію. Катетеризують нижню щитоподібну артерію з аксилярного доступу: під місцевим знеболенням пунктують аксилярну артерію; ангіографічний катетер вводять у проксимальний відділ правої підключичної артерії, кінець катетера вертають угору, вводять рентгеноконтрастну речовину та визначають знаходження щитовидного стовбура, після чого катетер вводять у стовбур та після контрастування вводять у нижню щитоподібну артерію. Процедуру можна виконувати як справа так і зліва. У катетеризовану артерію вводять препарат платини (цисплатин 75 мг/м^2 1 добу), а внутрішньовенно вводять фторпіримідин (5-фторурацил $750\text{--}800 \text{ мг/м}^2$ 1–4 добу). Після введення цисплатину катетер вилучають.

Після курсу РХТ триває перерва 2 тижні, після чого курс РХТ за означеною методикою повторюють. Після перерви 2–3 тижні знов обстежують хворого та за відсутності протипоказів виконують оперативне втручання в обсязі субтотальної езофагектомії за розробленою оригінальною методикою.

Особливість виконання цієї операції полягає в тому, що проведення неoad'ювантної терапії за описаною методикою має більш виражений абластичний ефект, що дозволяє перетинати стравохід на 2 см вище проксимального краю пухлини замість традиційних 4 см (рис. 5.7).

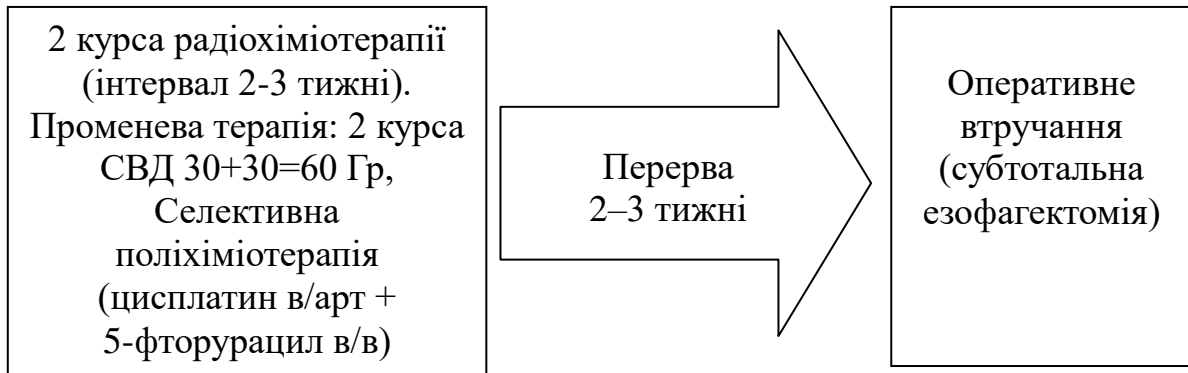


Рис. 5.7. Схема розробленого методу комплексного лікування хворих на РВВС

Треба зазначити, що при РВВС також має право виконуватися операція типу Льюїса. Її особливість полягає у тому, що перетинання стравоходу виконують значно вище дуги непарної вени, стравохідний анастомоз накладають внутрішньоплеврально вручну з двома шарами вузлових швів: внутрішні вкручуючі вузлові шви через усі шари на слизові анастомозу та зовнішні серо-мускулярні вузлові та П-подібні. Рішення про виконання або субтотальної езофагектомії або операції типу Льюїса приймає хірург під час діагностичної торакотомії, коли оцінюються резектабельність пухлини стравоходу, індивідуальні анатомічні особливості хворого, рівень накладання стравохідного анастомозу, що не зашкодить радикальності оперативного втручання. Основною вимогою, що надає право виконати операцію типу Льюїса ми вважаємо можливість відступити вище орального краю пухлини не менш ніж 4 см вверх по стравоходу.

У разі відсутності можливості одномоментно виконати реконструкцію видаленого стравоходу із збереженням безперервності травного каналу (раніше оперований шлунок, захворювання, що роблять його непридатним для використання у якості трансплантата, сумніви щодо доцільності використання кишкового трансплантата, життєздатності трансплантата) виконують типу Добромислова–Торека – екстирпацію стравоходу з правобічної торакотомії, накладання цервікальної лівобічної езофагостоми та гастро-/єюностоми.

Прикладами реалізації розробленого способу лікування є витяги з двох історій хвороби:

Хворий З., 60 років, історія хвороби № 14879 25.11.2015, госпіталізований у відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку з діагнозом рак верхньогрудного відділу стравоходу T3N1M0 III стадія. Після обстеження хворий був пролікований за розробленою методикою та отримав 2 курси дистанційної променевої терапії із сумарною вогнищевою дозою 30 Гр кожна (разова вогнищева доза 2 Гр). Одночасно з променевою терапією проведено 2 цикли селективної (внутрішньоартеріальної) поліхіміотерапії за схемою цисплатин 70 мг/м^2 1 добу та 5-фторурацил 750 мг/м^2 1–4 добу. Неoad'ювантну терапію хворий переніс без ускладнень. 30.03.2016 хворому виконане оперативне втручання в обсязі субтотальної езофагектомії. Під час втручання стравохід пересічений на 2 см вище проксимального краю пухлини. За даними патоморфологічного заключення у краях рани елементи пухлини не визначалися. Оперативне втручання хворий переніс без ускладнень та у задовільному стані був виписаний.

Хворий Г., 49 років, історія хвороби № 12571. 23.08.2016 госпіталізований у відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку з діагнозом рак верхньогрудного відділу стравоходу T3N1M0 III стадія. Після обстеження хворий був пролікований за розробленою методикою та отримав 2 курси дистанційної променевої терапії із сумарною вогнищевою дозою 30 Гр кожна (разова вогнищева доза 2 Гр). Одночасно з променевою терапією хворому проведено 2 цикли селективної (внутрішньоартеріальної) поліхіміотерапії за схемою цисплатин 70 мг/м^2 1 добу та 5-фторурацил 750 мг/м^2 1–4 добу. Неoad'ювантну терапію хворий переніс без ускладнень. 06.12.2016 хворому виконане оперативне втручання в обсязі субтотальної езофагектомії. Під час втручання стравохід пересічений на 2 см вище проксимального краю пухлини. За даними патоморфологічного заключення у краях рани елементи пухлини не визначалися. Оперативне втручання хворий переніс без ускладнень та у задовільному стані був виписаний.

5.3. Загальна характеристика хворих

Комплексне лікування за розробленим методом було проведено 44 хворим на злоякісні пухлини верхніх відділів стравоходу. Ці хворі склали основну групу.

Жінок було 4 (9,09 %), чоловіків – 40 (90,91 %). Середній вік хворих склав 59,95 років (крайні межі – 31 рік та 72 роки).

Плоскоклітинний рак стравоходу був у 42 (95,65 %), у 1 хворого аденокарцинома стравоходу (2,17 %), ще у 1 (2,17 %) – злоякісна мезенхімома стравоходу.

Розподіл хворих по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3) (за виключенням 1 випадку мезенхімоми стравоходу) подано в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Розподіл хворих на РВВС, яким проводилося комплексне лікування, по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3)

Клінічна стадія (BOO3)	Стадія рTNM	Кількість хворих			
		n		%	
		клінічна стадія	TNM	клінічна стадія	TNM
2A	T2N0M0	26	9	60,46	20,93
	T3N0M0		17		39,53
2B	T2N1M0	3	3	6,98	6,98
3	T3N1M0	11	11	25,58	25,58
4	T3N1M1	3	3	6,98	6,98
Разом		43		100,00	

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

У порівняльну групу ми відібрали 187 хворих на РСЧВВС, які були прооперовані у науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку.

Треба наголосити, що ці хворі отримували також комплексне лікування, тобто у передопераційному періоді РХТ, причому ПХТ проводилася селективно за тією самою схемою, що й в основній групі.

Жінок було 11 (5,88 %), чоловіків – 176 (94,12 %). Середній вік хворих склав 57,11 років (крайні межі – 37 та 74 роки).

Плоскоклітинний рак стравоходу був у 184 (98,40 %), у 3 (1,60 %) пацієнтів – залозисто-плоскоклітинний рак.

Розподіл хворих по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3) подано в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Розподіл хворих на РСЧВВС, які були прооперовані, по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3)

Клінічна стадія (BOO3)	Стадія TNM	Кількість хворих			
		n		%	
		клінічна стадія	TNM	клінічна стадія	TNM
1	T1N0M0	3	3	1,60	1,60
2A	T2N0M0	74	12	39,57	6,41
	T3N0M0		62		33,16
2B	T2N1M0	9	9	4,81	4,81
3	T3N1M0	94	76	50,29	40,66
	T4N0M0		8		4,28
	T4N1M0		10		5,35
4	T3N0M1	7	1	3,73	0,53
	T3N1M1		5		2,67
	T4N1M1		1		0,53
Разом		187	100		

Контрольну групу склали 58 хворих на РВВС, які отримали консервативну РХТ, а саме 2 курси ПТ з СВД по 30 Гр кожний та внутрішньоартеріальну платиновмісну ПХТ, яка нами обґрунтована як найбільш оптимальний режим консервативного лікування хворих на РВВС (див. розділ 4).

Чоловіків було 51 (87,93 %), жінок 7 (12,07 %). У всіх хворих групи порівняння був верифікований плоскоклітинний рак. Вік коливався від 36 до 73 років, середній вік складав 57,95 років.

Розподіл хворих по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3) подано в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Розподіл хворих на РВВС групи порівняння по стадіях TNM та клінічних стадіях (BOO3)

Клінічна стадія (BOO3)	Стадія TNM	Кількість хворих			
		n		%	
		клінічна стадія	TNM	клінічна стадія	TNM
2A	T2N0M0	27	11	46,55	17,24
	T3N0M0		16		29,31
2B	T2N1M0	2	2	3,45	3,45
3	T3N1M0	23	17	39,65	33,05
	T4N1M0		6		6,90
4	T3N0M1	6	2	10,35	3,45
	T3N1M1		2		3,45
	T4N1M1		2		3,45
Разом		58	100		

Як можна побачити з наведених даних, за віком, статтю, гістологічною формою групи дослідження та контрольна група тотожні.

Розподіл на клінічні стадії (BOO3) та по стадіях TNM також не виявив суттєвих розбіжностей між групами – значно переважали хворі з 2А та 3 клінічними стадіями з відповідним домінуванням T3N0M0 та T3N1M0, хворі з 4 стадією склали до 5–10 % у групах. Отже, групи були тотожні за основними прогностичними критеріями та їх подальше порівняння є доцільним.

Розподіл хворих за видами оперативних втручань залежно від рівня локалізації первинної пухлини наданий у таблицях 5.4 та 5.5.

Таблиця 5.4

Розподіл хворих на РВВС за видами оперативних втручань

Вид операції	Кількість хворих	
	n	%
Субтотальна езофагектомія	16	36,36
Операція типу Льюїса	25	58,20
Операція типу Торека	3	6,82
Всього	44	100,00

Таблиця 5.5

Розподіл хворих на РСЧВВС за видами оперативних втручань

Вид операції	Кількість хворих	
	n	%
Операція типу Льюїса	176	92,36
Операція типу Торека	2	4,37
Операція типу Гарлока	9	3,27
Всього	187	100,00

Як можна бачити, домінуючою у обох групах спостереження була операція типу Льюїса, причому, якщо у основній групі її виконували майже у 60 % випадків, то у групі порівняння її виконували у понад 90 % випадків.

У 3 випадках в основній групі та у 2 випадках у групі порівняння операції закінчилися екстирпацією стравоходу за Добромисловим–Тореком, тобто не було можливості виконати одномоментну реконструкцію стравоходу шлунковим/кишковим трансплантатом. У 9 випадках у групі порівняння була виконана операція Гарлока, коли верхній край пухлини знаходився нижче від дуги аорти.

5.4. Безпосередні результати лікування

У ході проведеної радіохіміотерапії в хворих мало місце погіршення гематологічних показників, але в основному в межах фізіологічної норми. Лейкопенію I ступеня спостерігали в основній групі у 8 хворих (18,60 %), II ступеня – тільки у 4 (9,30 %), у групі порівняння – відповідно у 29 (15,51 %) та 12 (6,42 %) хворих. Більш тяжкої лейкопенії не відзначали.

Безпосередній місцевий ефект опромінення вивчався на основі рентгенологічних і ендоскопічних методів дослідження безпосередньо перед операцією (через 2–3 тижні після закінчення радіохіміотерапії). Оцінку регресії пухлини проводили відповідно до критеріїв RECIST 1.1, що передбачає чотири ступеня лікувальної відповіді при солідних пухлинах [249]:

- повна відповідь;
- повна регресія – відсутність усіх цільових утворень або лімфатичних вузлів < 10 мм по короткій осі;
- часткова відповідь або часткова регресія – зменшення більш ніж на 30 % SPD цільових утворень (SPD – *sum of the products of diameters*, тобто сума найдовших розмірів вогнища – найбільшого поздовжнього та найбільшого поперечного, перпендикулярного до повздовжнього);
- прогресування (П) – збільшення SPD цільових утворень понад 20 % з абсолютним збільшенням не менш ніж на 5 мм, поява нових утворень;
- стабілізація (нічого з перерахованого).

Отримані результати подані в таблиці 5.6.

**Безпосередні результати неoad'ювантної РХТ
в основній та порівняльній групах**

Ступінь регресії	Група хворих			
	основна		порівняльна	
	п	%	п	%
Повна регресія	2	4,65	7	3,74
Часткова регресія	14	32,56	56	29,94
Стабілізація	27	62,79	120	64,18
Прогресування	–	–	4	2,14
Разом	43	100,00	187	100,00

Як видно, у більшості хворих в обох групах дослідження (понад 60 % у кожній) спостерігали стабілізацію процесу, понад 30 % в основній та майже 30 % у порівняльній – часткову регресію пухлини. Повна регресія була досягнута тільки в 2 з 43 хворих основної та у 7 зі 187 – порівняння. У 4 хворих порівняльної групи зафіксовано прогресування захворювання після проведення неoad'ювантної радіо хіміотерапії.

Для вивчення можливого впливу передопераційної променевої терапії на характер перебігу раннього післяопераційного періоду ми порівняли частоту виникнення ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень, рівень післяопераційної летальності в обох групах дослідження та оцінили їх структури.

Результати наведені у таблицях 5.7–5.9.

Таблиця 5.7

Ранні післяопераційні ускладнення в основній та порівняльній групах

Ускладнення	Група хворих			
	основна		порівняльна	
	n	%	n	%
Недостатність стравохідного анастомозу	2	4,55	6	3,21
Тромбоемболія легеневої артерії	2	4,55	4	2,14
Пневмонія	4	9,09	7	3,74
Нагноєння післяопераційної рани	1	2,27	1	0,53
Післяопераційний плеврит	1	2,27		
Післяопераційний панкреатит	1	2,27		
Злукова кишкова непрохідність			2	1,07
Піддіафрагмальний абсцес			2	1,07
Гострий інфаркт міокарда			2	1,07
Підшкірна емфізема			1	0,53
Остеомієліт ребра			1	0,53
Стресорна виразка			1	0,53
Всього	11	25,00 ± 6,60	27	14,44 ± 2,58

Таблиця 5.8

Пізнi післяопераційні ускладнення в основній та порівняльній групах

Ускладнення	Група хворих			
	основна		порівняльна	
	n	%	n	%
Рефлюкс-езофагіт	2	4,55		
Рубцеве звуження стравохідного анастомозу	2	4,55	12	6,42
Всього	4	9,10 ± 4,38	12	6,42 ± 1,80

Таблиця 5.9

Післяопераційна летальність в основній та порівняльній групах

Ускладнення	Група хворих			
	основна		порівняльна	
	n	%	n	%
Тромбоемболія легеневої артерії	2	4,55	3	1,60
Пневмонія	2	4,55	2	1,07
Недостатність стравохідного анастомозу			3	1,60
Гострий інфаркт міокарду			2	1,07
Всього	4	9,09 ± 4,38	10	5,35 ± 1,65

Як впливає з наведених таблиць, частка ранніх післяопераційних ускладнень була достовірно більша в основній групі, що ми пов'язуємо з більш впливовим на тканини за агресивністю курсом неoad'ювантної радіохіміотерапії. До того ж, субтотальна езофагектомія є все таки більш травматичною, ніж операція типу Льюїса.

Найчастіше в основній групі зустрічалась пневмонія, тоді як у порівняльній групі вона домінувала серед ранніх післяопераційних ускладнень.

Прикметно, що майже третину від всіх ускладнень у порівняльній групі склало пізнє ускладнення – рубцеве звуження стравохідного анастомозу, тоді як в основній групі воно спостерігалось лише у 2 випадках.

Недостатність стравохідного анастомозу розвинулася у основній групі у 2 випадках, причому саме після субтотальної езофагектомії, але це ускладнення не стало фатальним у жодному випадку, та було вилікуване консервативними засобами. На відміну, у порівняльній групі недостатність стравохідного анастомозу розвинулася у 6 випадках, причому у 3 з них це призвело до смерті пацієнтів.

Післяопераційна летальність також була вища в основній групі, але розбіжності статистично недостовірні. Якщо в основній групі хворі після операції вмирали від пневмонії та тромбоемболії легеневої артерії, то у порівняльній групі – від ускладнень, пов'язаних з недостатністю стравохідного анастомозу, гострих порушень коронарного кровообігу (гострого інфаркту міокарда), пневмонії та тромбоемболії.

5.5. Віддалені результати лікування

Загальна виживаність хворих після лікування наведена у таблиці 5.10 та схематично надана на рисунку 5.8, з яких випливає, що на різних строках спостереження виживаність в основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялася (при оцінці лонг-рангових критеріїв $p = 0,57955$, тобто $p > 0,05$). Як можна побачити з таблиці 5.10, 1-, 3- та 5-річна виживаність хворих у основній та порівняльній групах відповідно дорівнювала $(74,23 \pm 6,71) \%$ та $(79,15 \pm 3,05) \%$, $(31,01 \pm 7,85) \%$ та $(21,24 \pm 3,41) \%$, і, нарешті $(14,69 \pm 7,49) \%$ та $(10,03 \pm 2,75) \%$. Тобто, на різних роках спостереження немає чіткого превалювання у жодній з груп.

Таблиця 5.10

Вживаність хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини, %

Тривалість спостереження, міс.	Група хворих	
	основна	порівняльна
6	86,21 ± 5,23	92,24 ± 1,99
12	74,23 ± 6,71	79,15 ± 3,05
18	47,01 ± 7,79	54,15 ± 3,81
24	44,40 ± 7,78	43,13 ± 3,86
30	34,89 ± 7,82	30,51 ± 3,70
36	31,01 ± 7,85	21,24 ± 3,41
42	27,14 ± 7,77	16,24 ± 3,16
48	22,96 ± 7,61	14,48 ± 3,05
54	18,37 ± 7,35	10,62 ± 2,78
60	14,69 ± 7,49	10,03 ± 2,75

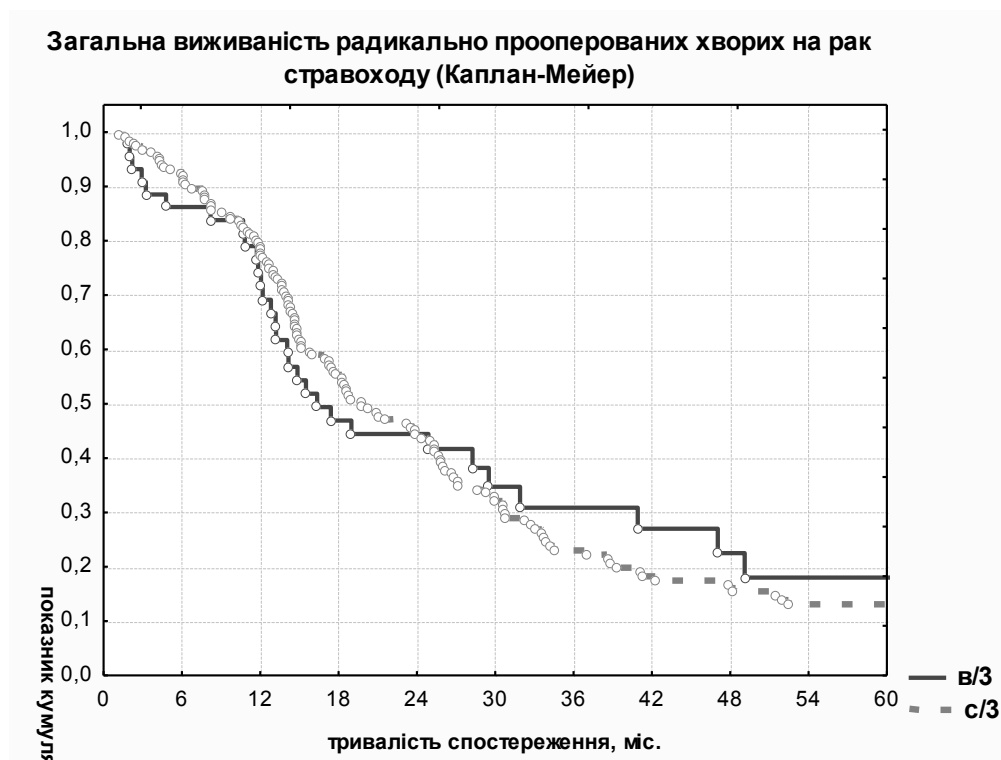


Рис. 5.8. Вживаність хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Медіана та середня тривалість життя у хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини наведені у таблиці 5.11, з якої також видно, що розбіжності не є достовірними.

Таблиця 5.11

Медіана та середня тривалість життя у хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	15,2	23,8 ± 4,04
РСЧВВС	17,4	24,3 ± 1,78
Разом	17,3	24,2 ± 1,63

Також проведено порівняння виживаності хворих основної та порівняльної груп (рис. 5.9), виживаність хворих порівняльної групи надана у розділі 4 (див. табл. 4.27).

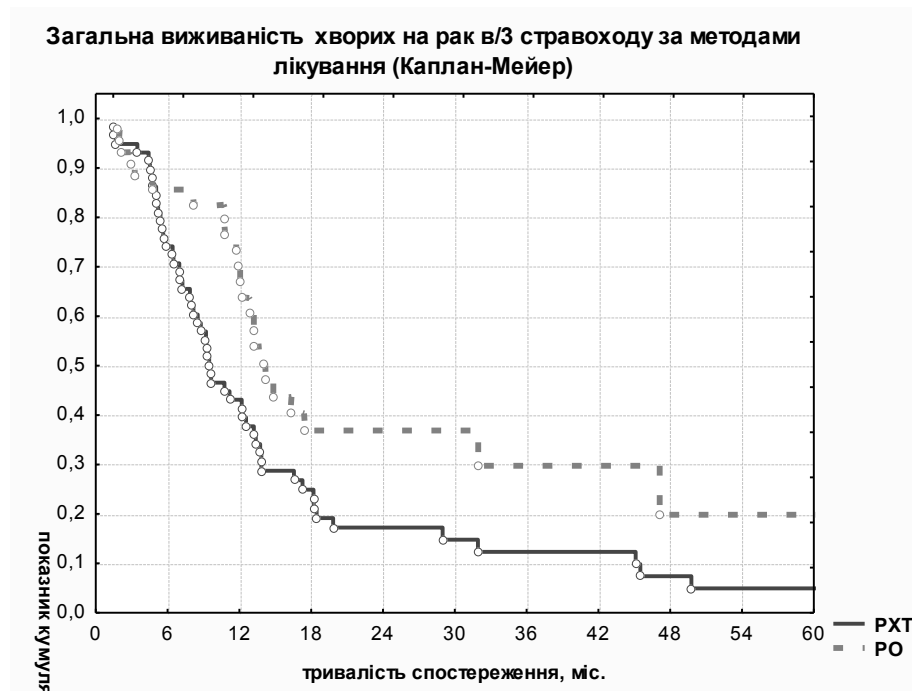


Рис. 5.9. Виживаність хворих на РВВС основної та порівняльної груп залежно від методу лікування: РХТ – хворі на РВВС, що отримували

самостійну РХТ, РО – хворі на РВВС, які отримали РХТ з наступним радикальним оперативним втручанням за розробленим методом

При порівнянні лонг-рангових критеріїв $p = 0,01526$, $p < 0,05$, розбіжності у віддалених результатах між групами достовірні.

Кращі результати виживаності однозначно продемонстрували хворі на РВВС, які отримали комплексне лікування за розробленим методом. До того ж, медіана життя хворих на РВВС після самостійної РХТ склала 9,52 міс. проти 15,2 міс. в основній групі, а середня тривалість життя ($15,08 \pm 2,28$) міс. проти ($23,8 \pm 4,04$) міс. відповідно.

Ми оцінили ризики миттєвої смерті хворих в основній та порівняльній групах, що наведено на рисунках 5.10 та 5.11 за методом найменших квадратів.



Рис. 5.10. Оцінки ризику смерті хворих на РВВС після радикального лікування: МНК – метод найменших квадратів

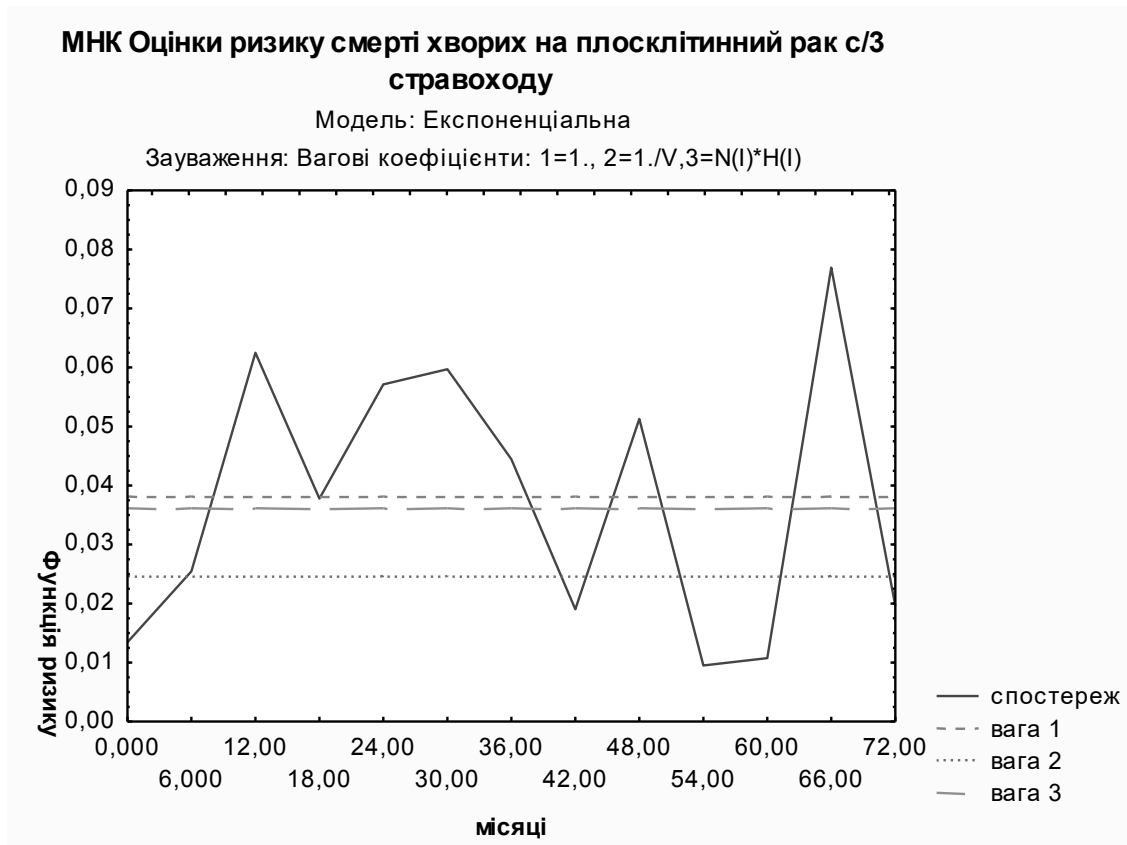


Рис. 5.11. Оцінки ризику смерті хворих на РСЧВВС після радикального лікування: МНК – метод найменших квадратів

З рисунка 5.9 видно, що максимальний ризик смерті хворих на РВВС після лікування за розробленим методом виявляється у 12 міс. спостереження, а через півтора року після лікування він стає мінімальний, після чого починається повільне зростання, з підвищенням до максимуму протягом п'ятого року спостереження.

У порівняльній групі максимальний ризик смерті також відзначається через 12 міс. після лікування, що знижується через 6 міс., але несуттєво, підвищуючись до майже максимальних значень протягом третього року спостереження, після чого він суттєво знижується, а знов підвищується до максимуму протягом 6 року.

У контексті даного дослідження нам здалося доречними оцінити та порівняти безрецидивну виживаність у основній та порівняльній групах, що й наведено у таблицях 5.12 та схематично на рисунку 5.12.

Таблиця 5.12

**Безрецидивна виживаність хворих після радикального лікування
в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної
пухлини, %**

Тривалість спостереження, міс.	Група хворих	
	основна	порівняльна
6	79,31 ± 6,14	79,56 ± 3,00
12	57,68 ± 7,60	58,61 ± 3,69
18	37,62 ± 7,57	39,57 ± 3,72
24	32,24 ± 7,38	32,37 ± 3,62
30	28,85 ± 7,35	22,41 ± 3,35
36	26,63 ± 7,42	15,33 ± 3,01
42	24,21 ± 7,49	12,02 ± 2,78
48	19,37 ± 7,40	11,13 ± 2,71
54	14,53 ± 6,95	9,11 ± 2,57
60	10,89 ± 6,85	8,50 ± 2,54

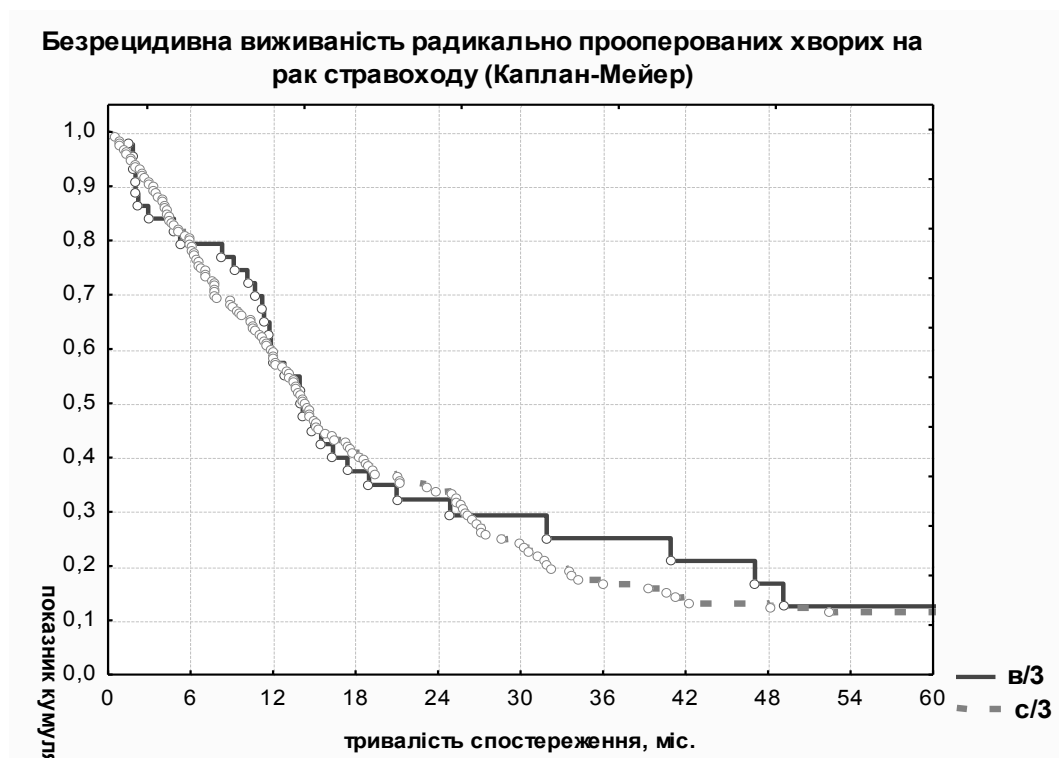


Рис. 5.12. Безрецидивна виживаність хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан-Мейером: в/3 – хворі на РВВС, с/3 – хворі на РСЧВВС

Як можна побачити з таблиці 5.12, 1-, 3- та 5-річна безрецидивна виживаність хворих у основній та порівняльній групах відповідно дорівнювала $(57,68 \pm 7,60) \%$ та $(58,61 \pm 3,69) \%$, $(26,63 \pm 7,42) \%$ та $(15,33 \pm 3,01) \%$, і, нарешті $(10,89 \pm 6,85) \%$ та $(8,50 \pm 2,54) \%$. Тобто, на різних роках спостереження немає чіткого превалювання показника виживності у жодній з груп. Домінування безрецидивної виживаності у основній групі з 30 до 42 міс. ми пов'язуємо з малою кількістю спостережень у цій групі, на відміну від порівняльної групи. Відсутність достовірних розбіжностей показників безрецидивної виживаності між групами підтверджують медіана та середня тривалість безрецидивного періоду (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Медіана та середня тривалість безрецидивного періоду у хворих після радикального лікування у основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини

Рівень локалізації первинної пухлини	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
РВВС	13,38	$20,41 \pm 3,99$
РСЧВВС	13,67	$20,02 \pm 1,79$
Разом	13,67	$20,10 \pm 1,63$

У тих хворих з груп дослідження, у яких був зафіксований рецидив захворювання, ми оцінили структуру локалізацій рецидиву хвороби. При оцінці місцевих рецидивів, у хворих на РВВС зареєстровано у 3 (6,82 %) випадках, причому у 1 випадку після субтотальної езофагектомії, а у 2 (4,54 %) випадках після операції типу Льюїса. У хворих на рак середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу після радикального лікування рецидиви у стравохідних анастомозах спостерігали у 15 (8,02 %) випадках. Отже, частка місцевих рецидивів у хворих на РВВС після лікування за розробленим методом не перевищує таку у хворих на РСЧВВС.

Структура локалізації метастатичного ураження після радикального лікування залежно від локалізації первинної пухлини наведена у таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

**Локалізація метастатичного ураження після радикального лікування
залежно від локалізації первинної пухлини**

Локалізація метастатичного ураження	Група хворих			
	основна		порівняльна	
	n	%	n	%
Легеня	2	18,18	3	5,00
Паратрахеальні л/в	2	18,18	1	1,67
Шийні л/в	1	9,09	7	11,67
Медіастинальні л/в	3	27,27	11	18,33
Печінка	1	9,09	22	36,67
Ребро	1	9,09		0,00
Хребет	1	9,09	1	1,67
Параезофагеальні л/в			5	8,33
Л/в черевної порожнини та заочеревинні л/в			5	8,33
Парааортальні л/в			2	3,33
Плевра			1	1,67
Нирка			1	1,67
Паракардіальні л/в			1	1,67
Всього	11	100,00	60	100,00

Простежуються певні закономірності у структурі метастатичного ураження залежно від рівня локалізації первинної пухлини: в обох групах чимала частка хворих з ураженням лімфатичних вузлів грудної порожнини (медіастинальні, паратрахеальні), фіксуються також метастатичні ураження

легень. Звертає на себе увагу висока питома вага хворих із метастатичними ураженнями печінки у групі порівняння (22 (36,67 %) випадки проти 1 (9,09 %) та висока частота ураження більш низько розташованих груп лімфатичних вузлів (параезофагеальні – 5 (8,33 %), черевної порожнини та заочеревинні – 5 (8,33 %), парааортальні – 2 (3,33 %) та паракардіальні – 1 (1,67 %) проти жодного випадку у групі хворих з РВВС). На нашу думку, це пов'язане з особливостями метастазування більш високо розташованих пухлинних процесів та більш об'ємною дисекцією лімфатичних вузлів середнього та верхнього середостіння. Усього лише 1 випадок метастазування у шийні лімфатичні вузли у основній групі ставить під сумнів доцільність необхідності лімфодисекції шийних та надключичних лімфатичних вузлів після проведеної неoad'ювантної радіохіміотерапії за розробленим методом.

Подібно до опрацьованого ризику миттєвої смерті хворих, який ми оцінювали вище, подібним чином нам був оцінений ризик розвитку рецидиву хвороби залежно від часу спостереження після проведеного лікування у хворих основної та порівняльної груп за методом найменших квадратів. Отримані дані схематично представлені на рисунках 5.13 та 5.14.

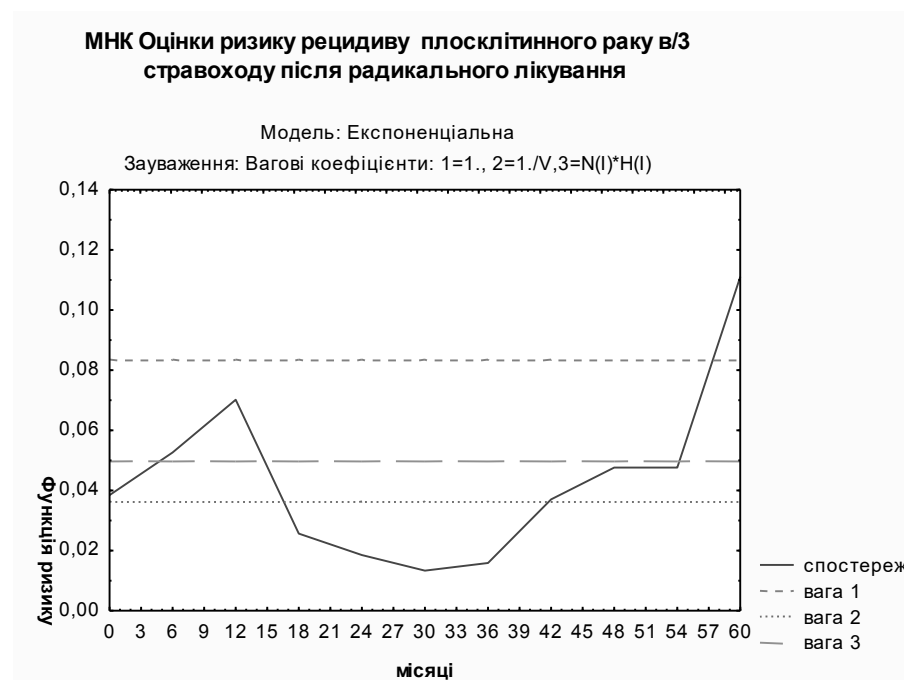


Рис. 5.13. Оцінки ризику розвитку рецидиву захворювання у хворих на РВВС після радикального лікування: МНК – метод найменших квадратів

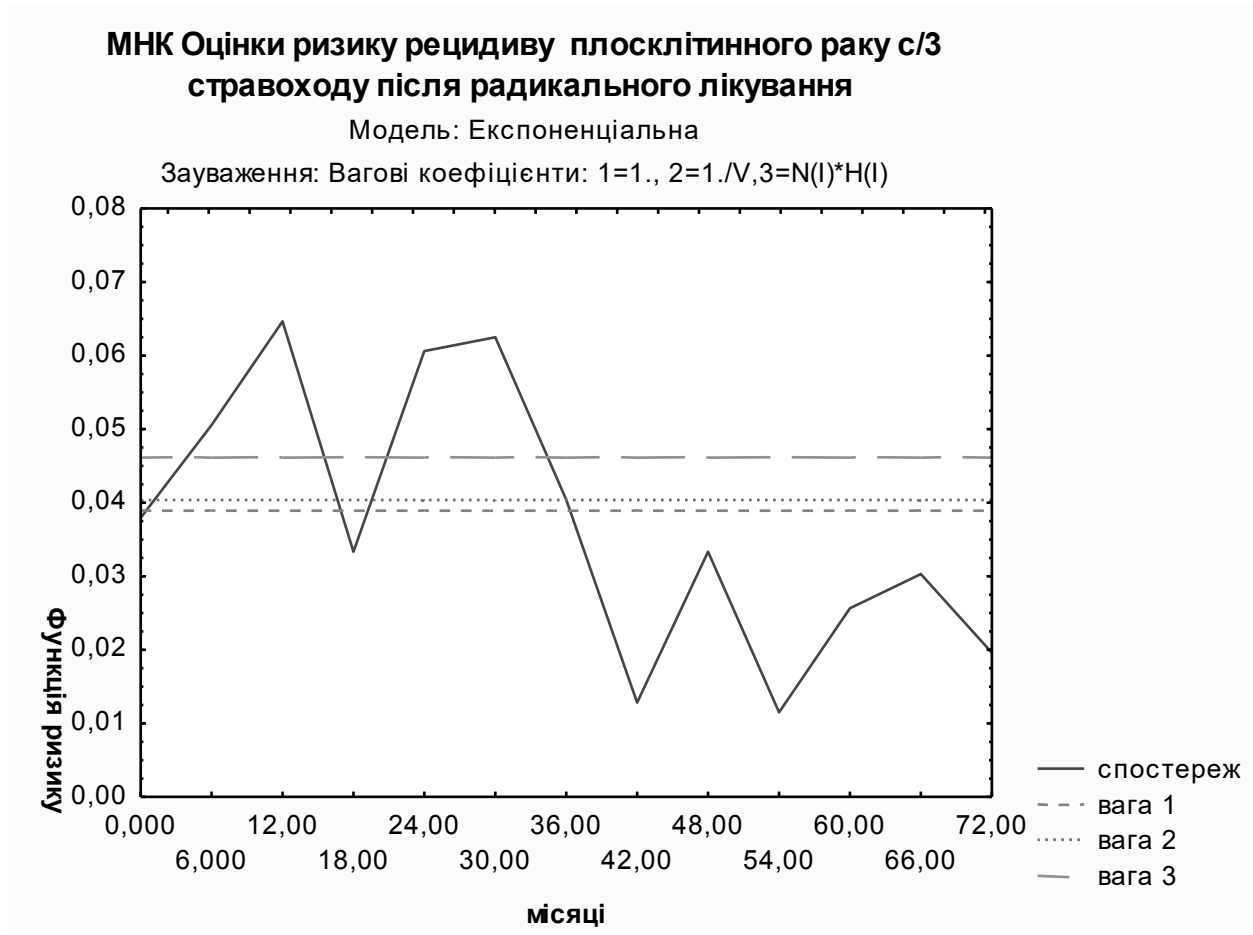


Рис. 5.14. Оцінки ризику розвитку рецидиву захворювання у хворих на РСЧВВС після радикального лікування: МНК – метод найменших квадратів

Ризик розвитку рецидиву захворювання у хворих на РВВС після радикального лікування сягає максимуму через 12 міс. після оперативного втручання, але потім він суттєво знижується та стає вагомим, починаючи з другої половини п'ятого року спостереження. Ці дані, наразі, чітко корелюють з даними, отриманими при вивченні миттєвого ризику смерті у хворих на РВВС (див. рис. 5.10).

Подібна картина спостерігається і при вивченні розвитку рецидиву захворювання у хворих на РСЧВВС після радикального лікування – максимального значення ризик розвитку рецидиву захворювання сягає через 12 міс. після операції, а знижується нижче вагомих величин через 6 міс., знову, вагомо зростаючи до кінця третього року (див. рис. 5.14).

Потім ризик розвитку суттєво знижується, залишаючись мінімальним до кінця спостереження. Треба відзначити, що якщо, через 66 міс. спостереження виявлено істотне підвищення рівня ризику миттєвої смерті (див. рис. 5.10), то ризик рецидиву захворювання у цей період підвищується неістотно.

Резюме

Результати лікування хворих на РВВС за розробленим методом комплексного лікування оцінені як задовільні та тотожні подібним при комплексному лікуванні хворих на рак середньої частини внутрішньогрудного відділу стравоходу. Цей метод дозволяє проводити радикальне лікування хворих на РВВС, що є альтернативою більш популярній у спеціалізованих закладах світу самостійній радіохімотерапії. Це також доводять власні спостереження при порівнянні віддалених результатів лікування хворих на РВВС, пролікованих консервативно та за розробленим методом радикального лікування.

Безпосередні результати лікування хворих є задовільними, частота ускладнень та рівні регресії пухлин в основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялися, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС. Треба вказати, що в основній групі хворих спостерігалася дещо вища частота післяопераційних ускладнень, що ми пов'язуємо з більш пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неоад'ювантної радіохімотерапії та вищою травматичністю операцій, які необхідно виконувати при РВВС. Однак, рівні післяопераційної летальності у основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялися. Важливо зауважити, що 2 випадки недостатності стравохідно-шлункового анастомозу, що розвинулися після субтотальних езофагектомій, у жодному випадку не були фатальними, на відміну від 3 із 6 випадків смерті хворих у порівняльній групі у наслідок недостатності стравохідних анастомозів. До того ж, виконання субтотальної езофагектомії після проведеного курсу передопераційної РХТ дозволило виконати резекцію стравоходу R0 з перетинанням стравоходу на

2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см, що було патоморфологічно підтверджене. 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 показники виживаності хворих на РВВС та РСЧВСС достовірно не відрізняються. Прикметно, 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 виявлено лише 1 випадок метастазування в печінку, причому у групі порівняння така локалізація віддалених метастазів посіла перше місце – більше третини усіх 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 з урахуванням локалізації первинної пухлини, вони є тотожними у кожній з груп спостереження, але мають свої відмінності. Так, у хворих на РВВС максимальний ризик смерті та розвитку рецидиву виявляється через 12 міс. після проведеного лікування, після чого обидва ризики зменшуються до мінімальних значень, а починають вагомо зростати з другої половини п'ятого року спостереження. У хворих на РСЧВСС обидва ризики також є максимальними через 12 міс. після лікування, але, незважаючи на деяке зменшення у 18 міс. спостереження, вони залишаються

істотно високими практично до кінця 3 року спостереження. Це спостереження є достатньо важливим та наводить два моменти для подальших роздумів, а саме необхідність використання більш агресивних схем лікування хворих на рак середньої частин внутрішньогрудного відділу або взагалі більш несприятливій прогноз (з більш широким метастазуванням) при цій локалізації первинної пухлини у стравоході.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях [4, 21, 30, 35–37, 41, 51, 56, 59]:

– 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.

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

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

– 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.

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

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

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

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