

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

КРАХМАЛЬОВ ПАВЛО СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.329–006.6–085.28–085.849–089

**КОМБІНОВАНЕ ТА КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА РАК ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ СТРАВОХОДУ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук, професор
Кіркілевський Станіслав Ігорович,
МЦ ТОВ «Онкологічна клініка Кіркілевського»,
директор

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Думанський Юрій Васильович,
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології імені Р. Є. Кавецького
НАН України, головний науковий співробітник

доктор медичних наук, професор
Старіков Володимир Іванович,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри онкології

доктор медичних наук, професор
Мясоєдов Станіслав Дмитрович,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри онкології

Захист відбудеться «24» лютого 2021 року о 13 год 00 хв
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
при Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «21» січня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Лікування раку стравоходу (РС) є однією з найскладніших проблем сучасної світової онкології. Клінічний перебіг захворювання зумовлений швидким розвитком синдрому дисфагії, широким та раннім метастазуванням: за РС відділів шийного та верхньогрудного – в середостіння, клітинні простори шийі, надключичні зони; грудного – по ходу лімфатичних просторів підслизової оболонки стравоходу, в лімфатичні вузли середостіння і навколостравохідну клітковину; нижнього – переважно в лімфатичні вузли верхнього відділу малого сальника (С.І. Кіркільєвський, 2019).

РС посідає восьме місце серед найпоширеніших ракових захворювань у світі (M.J. Domper Arnal et al., 2015) та шосте – за смертністю чоловіків від злоякісних новоутворень. Захворюваність характеризується високою географічною залежністю; розбіжність показників між окремими країнами є 15–20-кратною – від 1,7–2,2 випадків у Ізраїлі, Вірменії, Малі та В'єтнамі до 100,0 на 100 тис. населення у Китаї, Ірані, країнах Центральної та Середньої Азії (A. Jemal et al., 2011). В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2018 р. зареєстровано 1745 випадків РС, загальна захворюваність склала 4,9 на 100 тис. населення (З.П. Федоренко та співавт., 2020). Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки, у співвідношенні 5–10:1 (8,6:1 в Україні), пік захворюваності припадає на віковий період 50–60 років, хворі віком понад 70 років складають 40 % (Ю.В. Думанський та співавт., 2019).

В сучасному лікуванні РС використовують хірургічне втручання, променеву терапію (ПТ) та хіміотерапію (ХТ). Історично, з початку ХХ ст. в основному використовувалась ПТ, а з 40-х рр. почався стрімкий розвиток хірургічних методів лікування. ХТ посідала скромне місце, але з 90-х рр. все ширше використовується радіохіміотерапія (РХТ), що істотно підвищило безпосередні результати лікування. Необхідно зазначити, що тільки хірургічне лікування надає можливість лікувати хворого радикально та визнане золотим стандартом за резектабельного РС (J.A. Ajani et al., 2015).

У структурі захворюваності на РС хворі з раком верхніх відділів стравоходу (РВВС) – шийного та верхньогрудного, за різними даними, складають 10–15 % (Б.С. Полинкевич и соавт., 2011). Важливо зазначити, що при РВВС гістологічно визначається саме плоскоклітинний рак (до 95 %), водночас при РС середніх та нижніх відділів спостерігається тенденція до підвищення частоти залозистого раку (до 30 %) (M.V. Amin et al., 2017).

Зазвичай хворих на РВВС прийнято лікувати консервативно як на теренах СНД (С.І. Кіркільєвський, 2019), так і в світі – NCCN та ESMO рекомендована самостійна РХТ (K. Muro et al., 2019). Варто зазначити, що пухлини верхніх відділів стравоходу представляють найбільші труднощі для хірургічного лікування, зумовлені анатомічними особливостями будови (близькість гортані, трахеї, глотки, крупних судин, глибина залягання), характером росту пухлини (розповсюдження упродовж стравоходу, проростання в сусідні органи).

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

Найскладнішою залишається проблема хірургічного лікування хворих на РВВС. Операції при такій патології вкрай складні, з високим відсотком післяопераційних ускладнень та летальності, навіть порівняно з хірургічним лікуванням раку інших відділів стравоходу. Вони часто призводять до інвалідизації хворого та значно знижують якість життя. Адекватна резекція при РС шийного відділу часто потребує видалення гортані та частини глотки. Складності здебільшого виникають при відновленні пасажу в зв'язку з віддаленістю органів, необхідних для утворення трансплантата (Н. Miyata et al., 2013). Різноманітні методики реконструкції видаленої частки стравоходу (вільним кишковим трансплантатом, шкірно-м'язовими клаптями) не набули широкого впровадження в клінічну практику через високу складність техніки виконання.

Необхідно зауважити, що багато хворих на РС, у т. ч. на рак верхніх відділів стравоходу, на момент встановлення діагнозу мають неоперабельний або ускладнений пухлинний процес, дисфагію високого ступеня, норицеві ускладнення, які загрожують життю хворого (С. G. Park et al., 2011). Зазвичай такі хворі отримують симптоматичне лікування, рідко – самостійну ПТ, ПХТ, РХТ. При РС немає чітких сучасних рекомендацій щодо персоніфікації та індивідуалізації лікування. Є окремі повідомлення про вплив молекулярно-біологічних предикторів на перебіг та прогноз захворювання, але впровадження цих методів при РС у повсякденну практику ще в перспективі, на відміну від інших злоякісних пухлин (К. М. Sjoquist et al., 2011).

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

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

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати показники виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини, визначити закономірності та відмінності, обґрунтувати доцільність формування груп хворих для подальшого дослідження.

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

3. Дослідити ефективність лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу консервативними методами (хіміотерапія, поліхіміотерапія, променева терапія, радіохіміотерапія). Визначити найбільш ефективне лікування у хворих на рак стравоходу з урахуванням локалізації первинної пухлини.

4. Підвищити ефективність лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням розробленої оригінальної методики оперативного втручання у хворих на рак верхніх відділів стравоходу в обсязі одномоментної субтотальної езофагектомії.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційна робота базується на ретроспективних та проспективних даних клінічних спостережень і вивчених та узагальнених результатах лікування 1690 хворих на злоякісні новоутворення стравоходу, які отримували лікування в науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку у 1978–2017 рр., відомості про яких містяться в базі Національного канцер-реєстру України. Жінок було 138 (8,17 %), чоловіків – 1552 (91,83 %); віком від 20 до 90 років, середній вік хворих склав 58,48 років.

Усіх пацієнтів було розподілено за локалізацією процесу у стравоході з ураженням:

- верхніх відділів – 291 (17,22 %);
- середньої частки внутрішньогрудного відділу – 877 (51,89 %);
- нижньої частки внутрішньогрудного та абдомінального відділів – 522 (30,89 %).

У дослідження включено 1465 (86,69 %) пацієнтів з гістологічно верифікованим плоскоклітинним РС. За рівнем ураження стравоходу: РВВС – у 265 (91,07 % від всіх хворих на злоякісні новоутворення верхніх відділів стравоходу), РСЧВВС – у 803 (91,56 %), РНЧВАВС – у 397 (76,05 %) хворих.

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

Аналізуючи розподіл хворих на плоскоклітинний РС за клінічними стадіями (ВООЗ) та системою TNM можна стверджувати: усі 3 групи хворих достовірно тотожні. Все наведене стосується як загальної кількості хворих, так і обраних груп. Більш ніж у половини хворих була 2А клінічна стадія з переважанням частки хворих з Т3N0M0 над Т2N0M0; майже третина усіх мали 3 клінічну стадію, значно переважали хворі із стадією Т3N1M0. Хворі з 1 та 2В клінічними стадіями зустрічалися значно рідше.

Дисертаційна робота складається з 5 основних досліджень. За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку, дослідження проведене з дотриманням чинних сучасних етичних норм та стандартів щодо досліджень із залученням пацієнтів (протоколи № 69 від 26.05.2015, № 150 від 19.11.2019).

Перше дослідження «Загальна характеристика хворих. Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори». Дослідження є ретроспективним рандомізованим.

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

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета Microsoft® Excel 97 для ЕОМ типу IBM PC. Враховували значення середнього арифметичного (\bar{X}), середнього квадратичного співвідношення (δ), середньоквадратичної (стандартної) похибки середнього арифметичного (m), довірчого інтервалу (ДІ) істинного середнього в досліджуваній вибірці з вірогідністю 95 % ($p = 0,05$).

Достовірність відмінностей між отриманими показниками оцінювали за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

Проведено оцінку факторів ризику виникнення визначеної патології за допомогою відношення шансів.

Ми вивчали функцію, яка описує ймовірність смерті пацієнта (настання критичного стану, наприклад, після операції або певного етапу лікування). У промисловості використовується термін ймовірність відмови i , відповідно, інтенсивність відмови. Ця функція називається функцією ризику (функцією миттєвого ризику) в медико-біологічних, актуарних та соціальних дослідженнях (формула 1):

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

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

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

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

У якості статистичного інструменту досліджень нами був обраний коефіцієнт кореляції, що дає кількісне вираження ступеня кореляції між окремими ознаками в межах генеральної сукупності. Коефіцієнт кореляції обчислювали за формулою 2:

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

де σ^{2xy} – коваріація;

σ_x і σ_y – дисперсія ознак.

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

Ми обчислювали коефіцієнт кореляції послідовно для окремих пар ознак. Кожна пара ознак складалася з однієї обов'язкової – тривалість життя хворих (у міс.) та однієї досліджуваної (стать, вік, локалізація пухлини, ступінь її диференціювання і т. ін.), вплив якої на тривалість життя ми припускали. Другим статистичним інструментом ми обрали вивчення гамма-розподілення, що використовується для оцінки відмінностей між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки, вимірюваної кількісно.

Друге дослідження «Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу». Дослідження також є ретроспективним рандомізованим.

На *першому етапі* вивчені результати лікування хворих на РВВС та РСЧВВС за допомогою ПТ. В основну групу увійшло 80 хворих на РВВС (чоловіків – 72 (90,00 %), жінок – 8 (10,00 %), віком від 37 до 85 років, середній вік 57,9 років), яким проводилася ПТ як самостійний метод.

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 58,7 років).

Лікування проводили на лінійному прискорювачі «Varian» та апараті для дистанційної ПТ «Рокус» 5 разів на тиждень, разова вогнищева доза 2 Гр.

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

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

На *другому етапі* вивчена ефективність самостійної РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС. Вивчені та проаналізовані результати консервативного лікування хворих на плоскоклітинний РС верхніх та середніх відділів стравоходу за методиками самостійної РХТ.

В основну групу залучено 129 хворих на РВВС, які отримували самостійну РХТ за означеними методиками. Чоловіків було 112 (86, 82 %), жінок 17 (13,18 %), віком від 36 до 75 років, середній вік 58,6 років.

У порівняльну групу увійшли 179 хворих на РСЧВВС, яким також проводилася РХТ як самостійний метод. Чоловіків було 173 (96,64 %), жінок 4 (3,46 %). Вік хворих 42–74 роки, середній вік 57,7 років.

Хворих було розподілено за клінічною стадією (ВООЗ) та системою TNM. Відповідно було 167 хворих, які отримували РХТ з платиновмісною ПХТ, 82 – з таксановмісною ПХТ та 59 – РХТ з ПХТ без застосування таксанів та препаратів платини. Було вивчено та проаналізовано результати лікування цих хворих. Після цього вивчені та проаналізовані результати лікування хворих на РВВС (115 хворих) та РСЧВВС (134 хворих) залежно від ПХТ під час РХТ (платиновмісна або таксановмісна) та шляху введення цитостатиків (системна (в/в) або суперселективна (в/а)).

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

Третє дослідження «Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії». Комплексне лікування за розробленим методом проведено 44 хворим зі злоякісними пухлинами верхніх відділів стравоходу, які склали основну групу: жінок 4 (9,09 %), чоловіків – 40 (90,91 %), середній вік 59,95 років (31–72 роки). Всі хворі основної групи після необхідного обстеження та за відсутності протипоказів отримували лікування за розробленим методом – 2 курси передопераційної РХТ та оперативне втручання.

У порівняльну групу 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 і в основній групі. Жінок було 11 (5,88 %), чоловіків – 176 (94,12 %); середній вік 57,11 років (37–74 роки).

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

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

Також порівняні віддалені результати лікування хворих на РВВС за розробленим методом з результатами лікування хворих з РВВС контрольної групи.

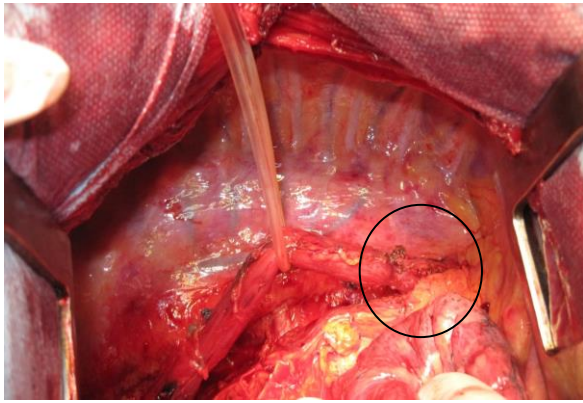
Нами було поставлено завдання удосконалити спосіб хірургічного лікування хворих на рак верхньогрудного відділу стравоходу, шляхом радикального видалення пухлини з накладанням трансплеврального механічного стравохідно-шлункового анастомозу, накладанням нутритивної мікроєюности та дренажуванням шийного 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.

З цією метою нами розроблена оригінальна методика субтотальної езофагектомії (рис. 1), яка полягає в наступному:

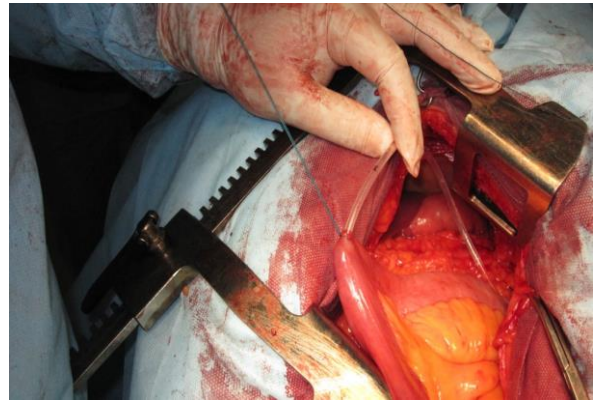
- під час оперативного втручання *першим етапом* при положенні хворого на лівому боці виконують торакотомію справа по 4-му міжребер'ю. Визначають резектабельність пухлини. Якщо пухлина є резектабельною, виконують мобілізацію стравоходу з пухлиною та оточуючою клітковиною від діафрагми до верхньої апертури грудної порожнини (рис. 1А). Дренують праву плевральну порожнину зазвичай у 9-му міжребер'ї та накладають провізорні шви на операційну рану;

- 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. 1Б);

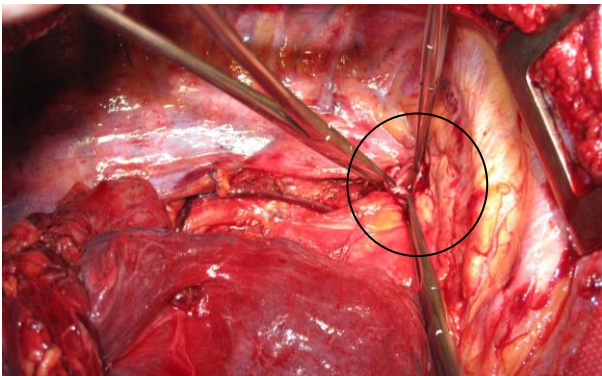
- при *третьому заключному етапі* хворий знов перебуває у положенні на лівому боці, виконують реторакотомію. Стравохід перетинають не менш ніж 2 см вище пухлини в оральному напрямку (рис. 1В). Шлунок переміщують у плевральну порожнину. На кінець стравоходу, що залишився, накладають кисетний шов через усі шари. За допомогою циркулярного дворядного зшивального апарата через усі шари накладають стравохідно-шлунковий анастомоз (рис. 1Г). 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, щоб відмежувати стравохідно-шлунковий анастомоз від плевральної порожнини (рис. 1Д). Виконують лівобічну цервікотомію, з якої дренують шийний відділ стравоходу та верхнє середостіння (рис. 1Е). Рани зашивають.



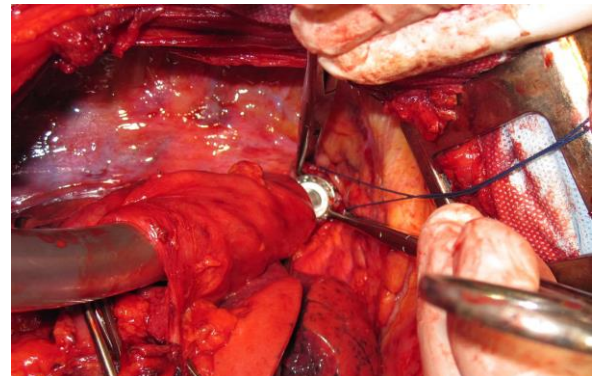
А



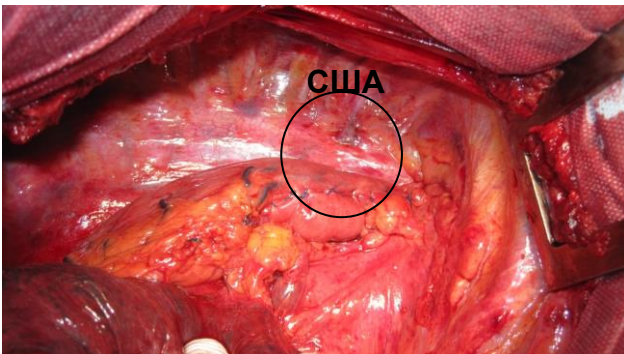
Б



В



Г



Д



Е

Рис. 1. Етапи розробленої оригінальної методики субтотальної езофагектомії при РВВС:

А – мобілізація стравоходу з пухлиною під час правобічної торакотомії (колом позначена пухлина);

Б – накладання мікроєюностомі з введенням нутритивного зонда;

В – пересічення стравоходу (оральний кінець);

Г – накладання стравохідно-шлункового анастомозу (США) за допомогою циркулярного зшивального апарата;

Д – шлунковий трансплантат у правій плевральній порожнині;

Е – дронування шийного відділу стравоходу та верхнього середостіння

Розподіл хворих за видами виконаних оперативних втручань залежно від рівня локалізації первинної пухлини узагальнений в таблиці 1.

Розподіл хворих на РВВС та РСЧВВС за видами оперативних втручань

Вид операції	РВВС		РСЧВВС	
	п	%	п	%
Субтотальна езофагектомія	16	36,36	–	–
Операція Льюїса	25	58,20	176	92,36
Операція Торека	3	6,82	2	4,37
Операція Гарлока	–	–	9	3,27
Всього	44	100,00	187	100,00

Четверте дослідження «Результати стентування хворих на рак стравоходу». В основну групу увійшло 49 хворих на РВВС, яким встановлені внутрішньостравохідні стенти: чоловіків 45 (91,84 %), жінок 4 (8,16 %); віком 40–78 років, середній вік 59,9 років. Плоскоклітинний РС підтверджений у 47 (95,92 %) хворих, у 2 (4,08 %) діагностований недиференційований рак.

У першу порівняльну групу увійшло 73 хворих на РСЧВВС, яким також було виконане стентування: чоловіків 69 (94,52 %), жінок 4 (5,48 %), вік хворих – від 20 до 82 років, середній вік 58,9 років. У другу порівняльну групу увійшло 53 хворих на РС, яким було накладено стому з приводу дисфагії та конкуруючої супутньої патології: чоловіків 44 (83,02 %), жінок 9 (16,98 %), вік хворих – від 38 до 74 років, середній вік 59,7 років. За локалізацією первинної пухлини у стравоході: хворих на РВВС було 22 (41,51 %), РСЧВВС – 18 (33,96 %), рак нижніх відділів стравоходу – 13 (24,53 %).

Проаналізовані результати стентування хворих залежно від локалізації первинної пухлини у стравоході та накладення стоми, а також результати стентування хворих з/без стравохідної нориці залежно від розташування первинної пухлини. З 49 хворих на РВВС наявність стравохідної нориці була показом до стентування в 11 хворих, а з 73 хворих на РСЧВВС – у 21 хворого.

П'яте дослідження «Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу». Вивчені та проаналізовані показники експресії маркерів ERCC1, міРНК-200b та -21 у пухлинній тканині 50 хворих на РС. Дослідження виконано на парафінових блоках гістологічних препаратів операційного матеріалу хворих, які отримували комплексне лікування. З самого початку були проаналізовані препарати 25 хворих, які померли унаслідок продовження хвороби протягом першого року спостереження після лікування, та 25 хворих, які відповідно прожили більше року без ознак продовження хвороби.

Для імуногістохімічного дослідження експресії ERCC1 в клітинах операційного матеріалу хворих на РС застосовували стандартний стрептавідин-біотин-пероксидазний метод. Для виявлення антигенів у пухлинних клітинах хворих на РС використовували антитіла до ERCC1 (DakoCytomation, Denmark). Експресії міРНК досліджено на клінічному матеріалі хворих (парафінові блоки), застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі.

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

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою математичної програми статистики Prism 4.0. Були використані статистичні методи: стандартний описовий, параметричний і непараметричний. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r). За критичний рівень статистичної значимості приймали $p=0,05$. Довірчий інтервал для прогнозування виживаності хворих на РС за рівнем експресії міРНК було сформовано на основі графічного методу. Точність визначали за даними досліджуваної вибірки. Кількість проб, які потрапили в довірчий інтервал, приймали за 100 %, відсоток проб, які мали відмінне значення від основного масиву, визначали точність прогнозу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз виживаності хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини. Прогностичні фактори. Встановлено достовірно кращу виживаність у хворих на плоскоклітинний РНЧВАВС як при початкових стадіях, так і при місцево-поширених процесах, а виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не розрізнялась (рис. 2), що підтверджують показники медіани та середньої тривалості життя. Але, при 4 клінічній стадії достовірної різниці виживаності хворих залежно від локалізації первинної пухлини не спостерігали (табл. 2).

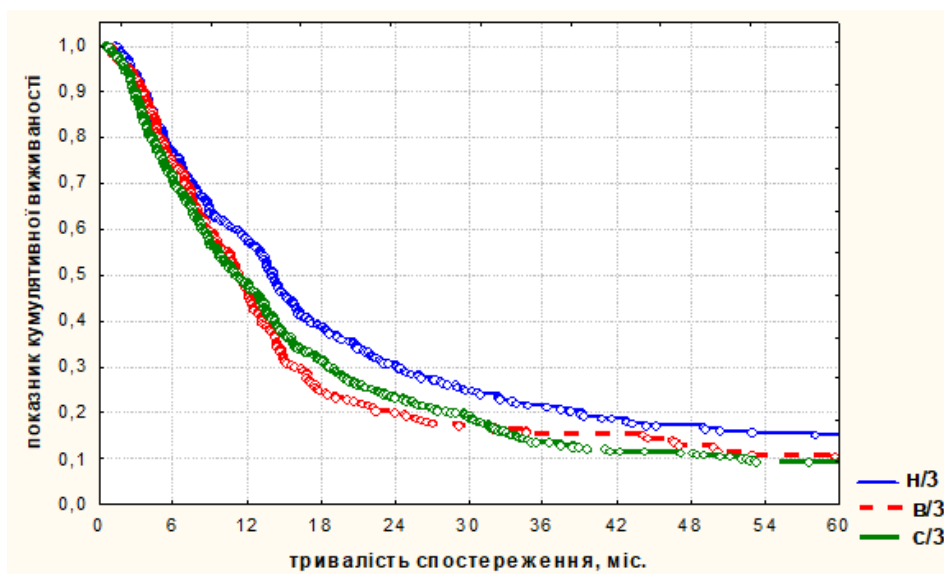


Рис. 2. Виживаність хворих на плоскоклітинний РС залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: n/3 – хворі на РНЧВАВС; v/3 – хворі на РВВС; c/3 – хворі на РСЧВВС

Таблиця 2

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

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

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

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

При статистичному вивченні ризику смерті хворих можна зазначити – чим більше проживає хворий після лікування, тим менший ризик його смерті. Виходячи з отриманих даних, є логічним і доцільним у подальшому дослідженні порівняти результати лікування хворих з ураженням верхніх відділів стравоходу (групи дослідження) з такими у хворих з ураженням середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу (групи порівняння).

Проведений кореляційний аналіз показав, що за РС є слабкою прогностична вага традиційних параметрів, що характеризують хворого і пухлинний процес. Виявлено істотний вплив на прогноз таких ознак: стадія, наявність регіонарних та віддалених метастазів, характер лікування (табл. 3).

Таблиця 3

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

Кореляційна ознака	Коефіцієнт кореляції (ρ)			
	РВВС	РСЧВВС	РНЧВАВС	Всього
Висота локалізації пухлини (по третинах)				
Стать (чоловіча, жіноча)	-0,05	0,04	-0,03	-0,004
Вік	-0,04	-0,07	-0,10	-0,08
Клінічна стадія хвороби	-0,14	-0,22	-0,20	-0,20
Глибина інвазії (Т)	-0,12	-0,14	-0,08	-0,12
Регіонарні метастази (N)	-0,09	-0,17	-0,17	-0,15
Віддалені метастази (M)	-0,08	-0,14	-0,15	-0,13
Лікування (паліативне, радикальне)	0,19	0,16	0,18	0,17

При вивченні прогностичних ознак за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході. Найбільш достовірний прогностичний вплив мають клінічна стадія, глибина інвазії, характер лікування, а також наявність регіонарних та віддалених метастазів. Доведено, що останні мають вирішальне значення щодо прогнозування смерті хворого (табл. 4, 5).

Таблиця 4

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

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

Таблиця 5

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

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

Консервативна терапія хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу. На першому етапі вивчали результати лікування хворих на РВВС та РСЧВВС за допомогою самостійної ПТ. У всіх хворих, які отримали 2 курси ПТ СВД 30 Гр кожний порівняно з 1 курсом ПТ з СВД 30 Гр, були кращі віддалені результати (за лонг-ранговими критеріями $p = 0,00415$; $p < 0,05$) (рис. 3), що підтверджують медіана та середня тривалість життя (табл. 6).

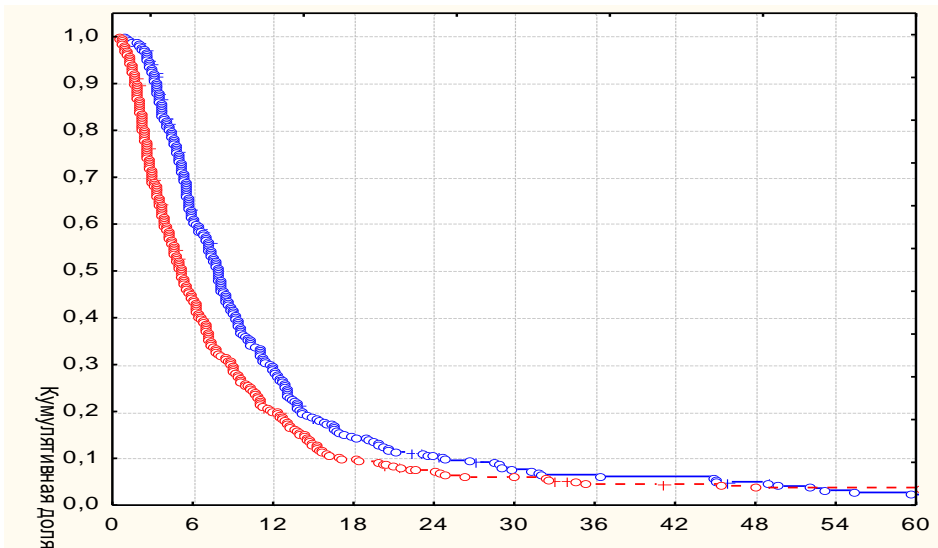


Рис. 3. Вживаність хворих на РС після ПТ залежно від кількості курсів: синя лінія – 2 курси (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс 30 Гр

Таблиця 6

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

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

Важливо, що у хворих на РВВС ці результати достовірно кращі, ніж у хворих на РСЧВВС (рис. 4, 5).

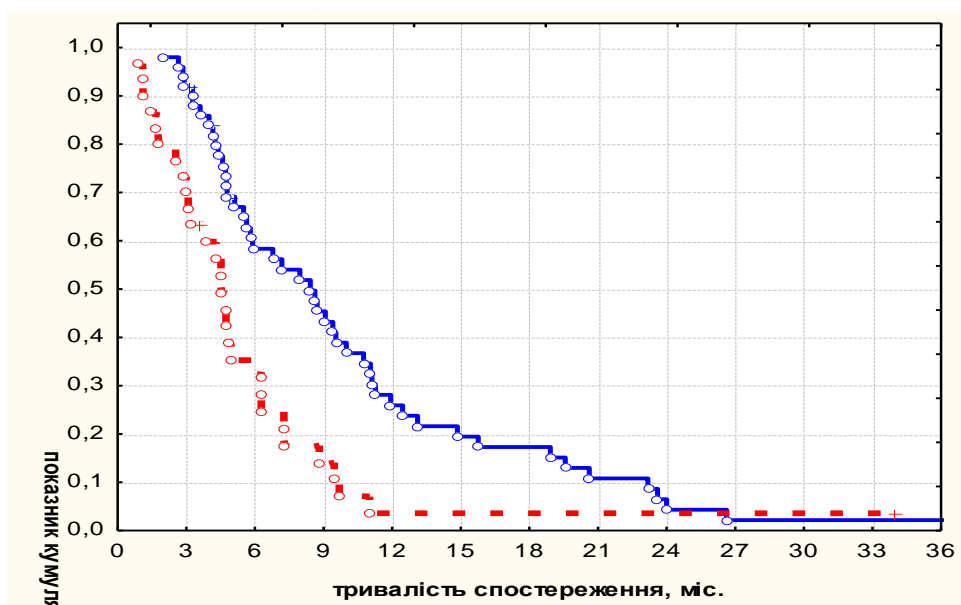


Рис. 4. Вживаність хворих на РВВС після ПТ залежно від кількості курсів: синя лінія – 2 курси (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс 30 Гр

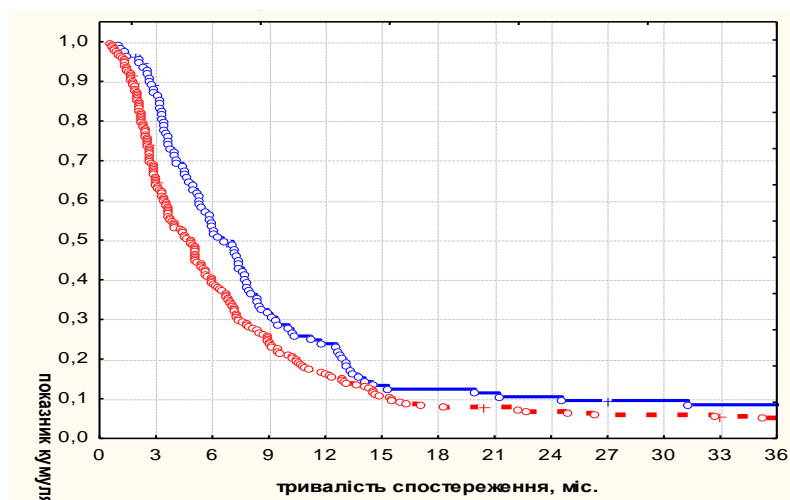


Рис. 5. Виживаність хворих на РСЧВВС після ПТ залежно від кількості курсів: синя лінія – 2 курси (СВД 30+30 Гр); червона лінія – 1 курс 30 Гр

Прикметно, що результати лікування у хворих на РВВС після проведення тільки одного курсу ПТ гірші, ніж у хворих на РСЧВВС.

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

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

За результатами *другого етапу* дослідження, після аналізу ефективності самостійної РХТ у хворих на РВВС та РСЧВВС, можна стверджувати: у хворих, які не є кандидатами на хірургічне лікування, доцільним є РХТ, результати лікування якої достовірно кращі, ніж при самостійній ПТ, що підтверджують медіана та середня тривалість життя (табл. 7, рис. 6).

Таблиця 7

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

Метод лікування	Медіана життя (міс.)	Середня тривалість життя (міс.)
ПТ	5,21	10,08 ± 0,84
РХТ	7,67	11,62 ± 0,79

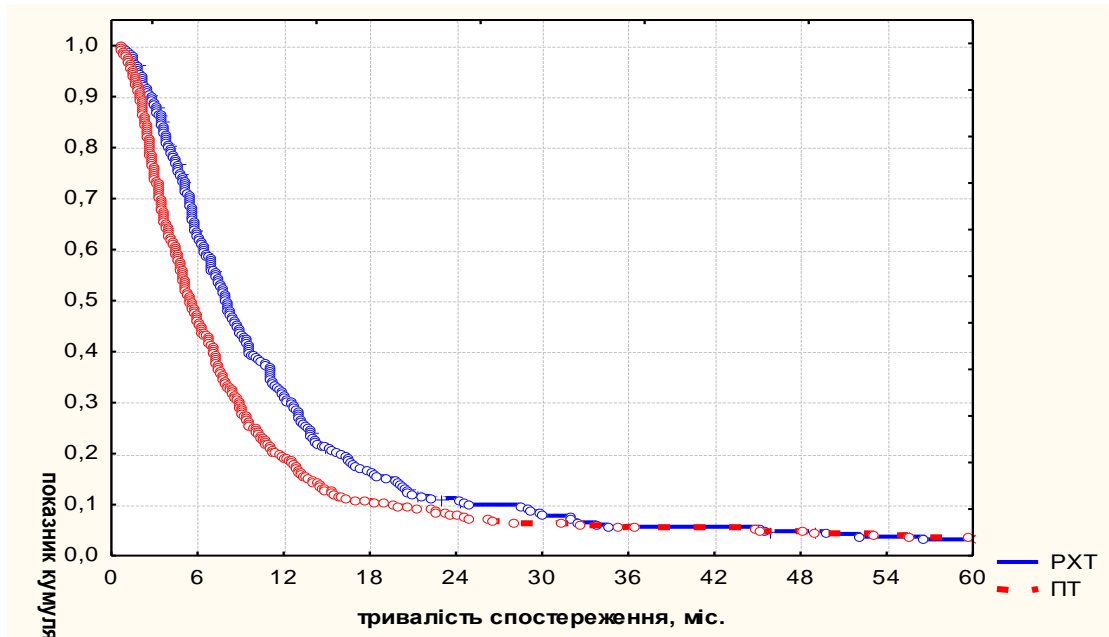


Рис. 6. Виживаність неоперованих хворих на РС верхніх та середніх відділів залежно від методу лікування: РХТ; ПТ

Необхідно наголосити на виявлених певних особливостях оптимальних режимів РХТ в основній та порівняльній групах – це обов’язкове застосування схем ПХТ, що містять препарати платини, причому як у хворих з РВВС, так і з РСЧВВС.

Використання схем ПХТ без вмісту препаратів платини та зокрема препаратів групи таксанів дає достовірно нижчі показники виживаності (рис. 7, табл. 8).

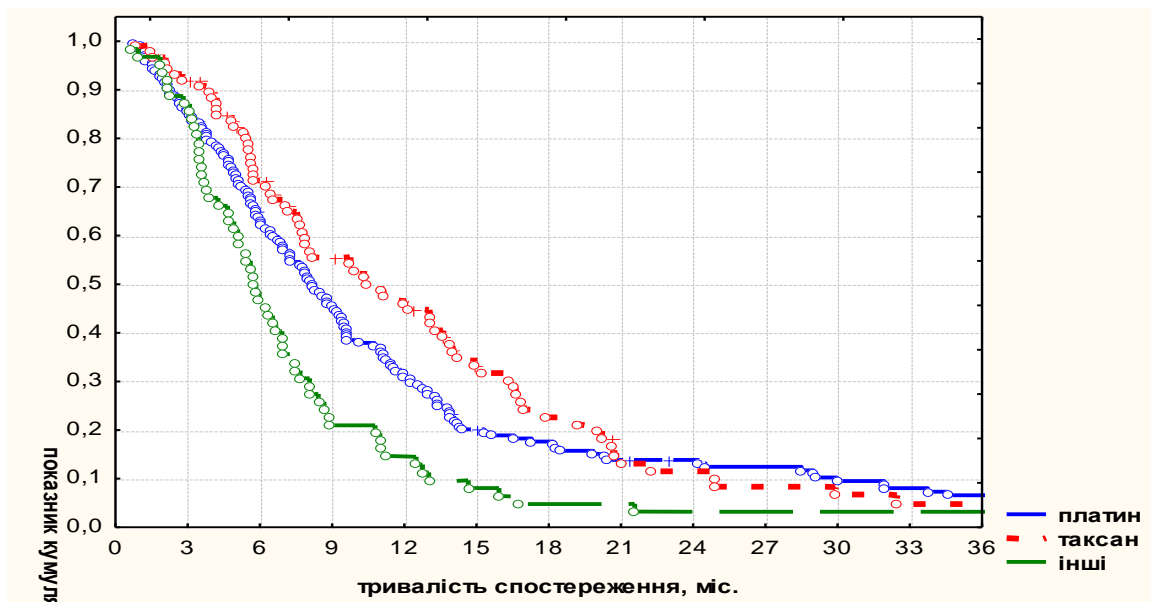


Рис. 7. Виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС залежно від типу ПХТ при РХТ: платин – з платиновмісною; таксан – з таксановмісною; інші – без таксанів та препаратів платини

Медіана та середня тривалість життя 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 таксанів та препаратів платини	5,96	10,02 ± 1,94
Разом	7,67	11,62 ± 0,79

У хворих на РВВС залучення до РХТ препаратів групи таксанів не показало кращих віддалених результатів, ніж із застосуванням платиновмісних схем (рис. 8).

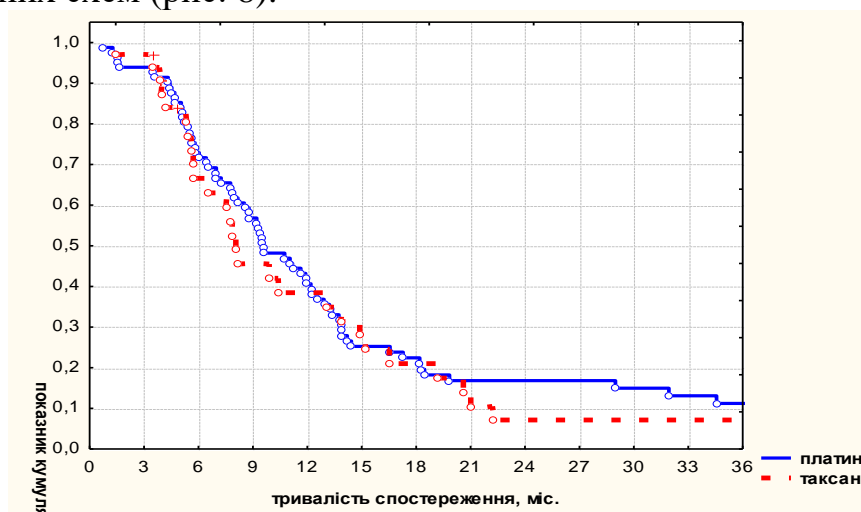


Рис. 8. Виживаність хворих на РВВС після РХТ залежно від типу ПХТ: платин – з платиновмісною; таксан – з таксановмісною

Отже, виявлена тенденція до кращих показників виживаності у хворих з в/а платиновмісною РХТ, що, за нашими підрахунками, є найоптимальнішим режимом лікування неоперабельних хворих на РВВС (рис. 9, 10).

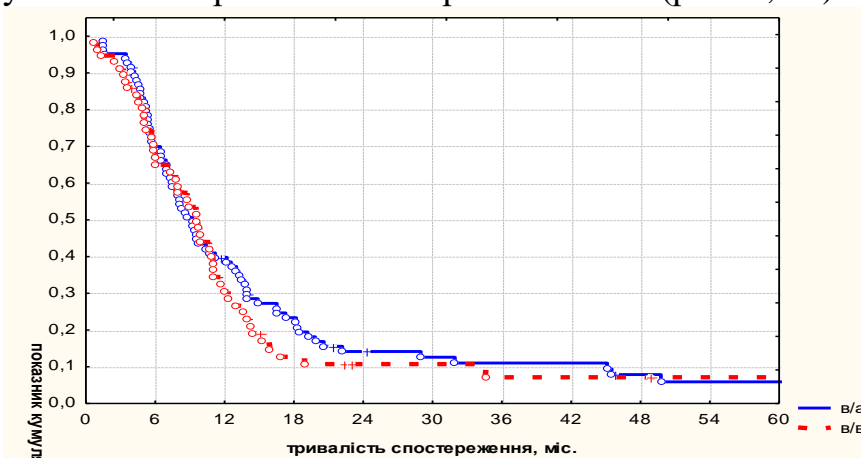


Рис. 9. Виживаність хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною та внутрішньовенною ПХТ: в/а – з внутрішньоартеріальною; в/в – з внутрішньовенною

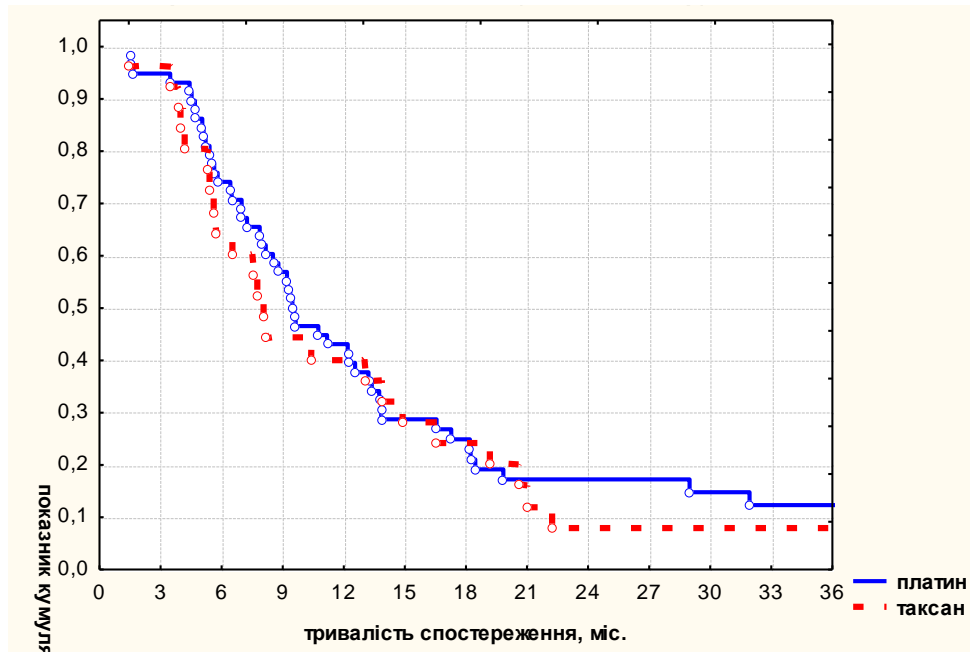


Рис. 10. Виживаність хворих на РВВС після РХТ з внутрішньоартеріальною ПХТ залежно від виду: платин – з платиновмісною; таксан – з таксановмісною

У хворих на РСЧВВС при використанні препаратів платини також більш ефективною виявилася внутрішньоартеріальна ПХТ (рис. 11).

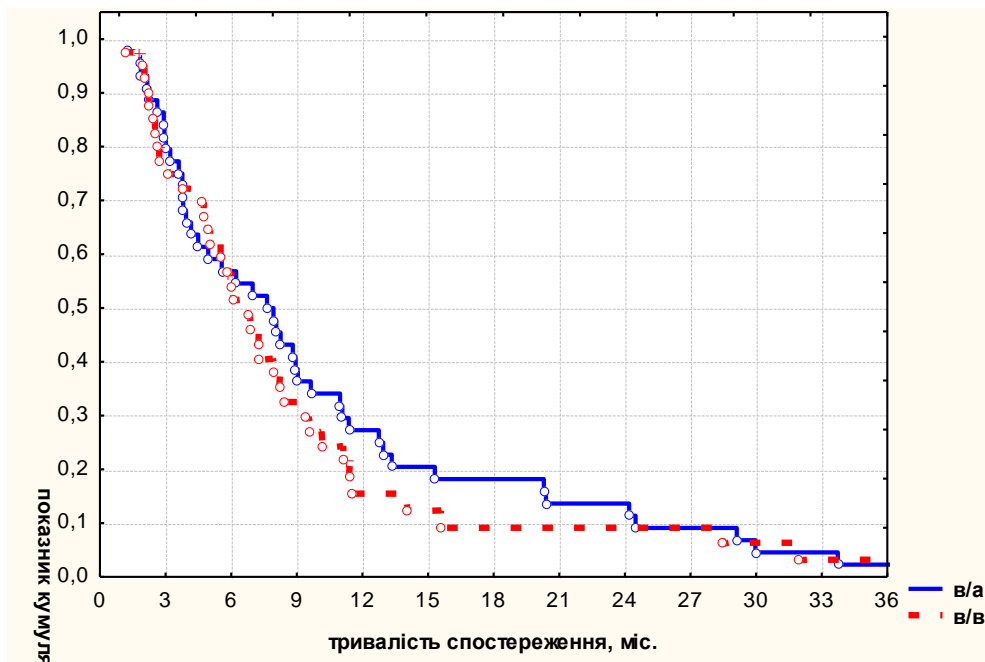


Рис. 11. Виживаність хворих на РЧСВВС після РХТ з платиновмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – з внутрішньоартеріальною; в/в – з внутрішньовенною

Але включення препаратів таксанового ряду значно підвищує ефективність лікування цієї групи хворих (рис. 12).

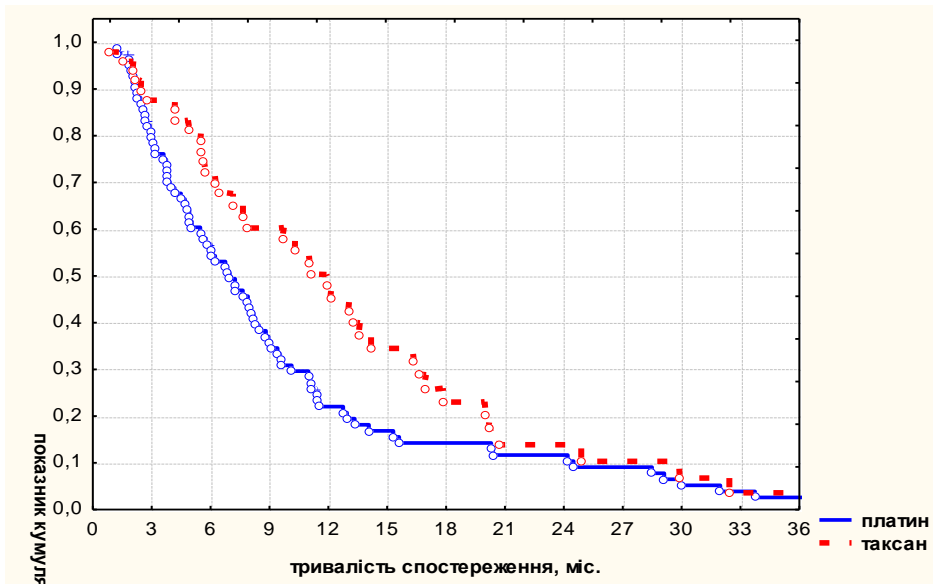


Рис. 12. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ залежно від типу ПХТ: платин – з платиновмісною; таксан – з таксановмісною

Важливо, що саме РХТ з внутрішньовенною таксановмісною ПХТ виявилася найефективнішою у хворих на РСЧВВС, тому вона є найоптимальнішим режимом при зазначеній локалізації (рис. 13).

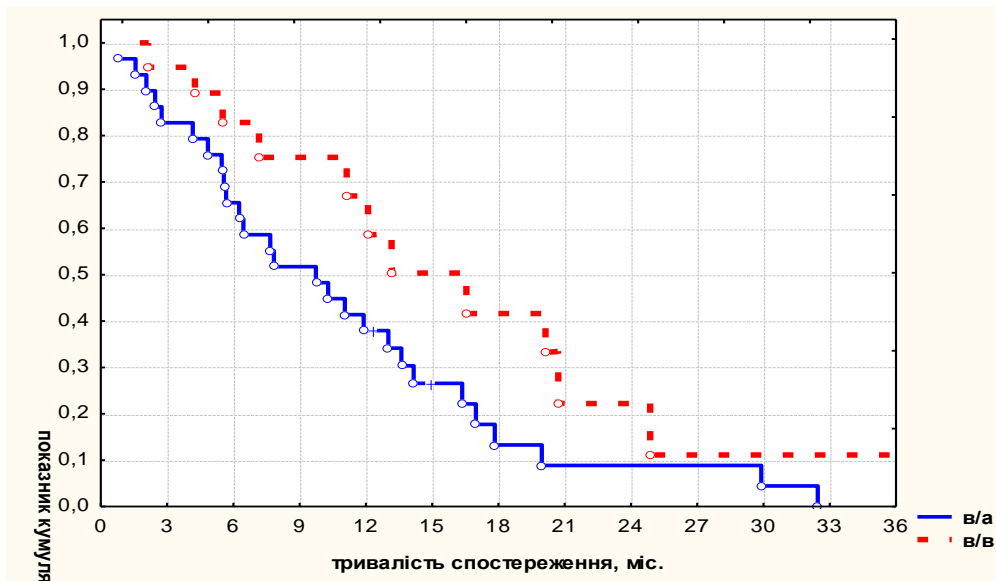


Рис. 13. Виживаність хворих на РСЧВВС після РХТ з таксановмісною ПХТ залежно від шляху введення препаратів: в/а – з внутрішньоартеріальною; в/в – з внутрішньовенною

Метод комплексного лікування хворих на рак верхніх відділів стравоходу із застосуванням оперативного втручання в обсязі субтотальної езофагектомії. Безпосередні результати лікування хворих є задовільними, рівні ускладнень і регресії пухлин у хворих на РВВС та РСЧВВС достовірно не відрізнялись, але відмічена тенденція до кращих результатів регресії пухлини у хворих на РВВС.

Повна регресія відповідно досягнута у 4,65 % та 3,74 %, часткова – у 32,56 % та 29,94 %, стабілізація у 62,79 % та 64,18 %, прогресування – 0 % та 2,14 % (табл. 9).

Таблиця 9

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

Ступінь регресії	Група хворих, n (%)	
	основна	порівняльна
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)

У хворих на РВВС спостерігалася вища частота післяопераційних ускладнень – в основній групі ($25,00 \pm 6,60$) %, у порівняльній ($14,44 \pm 2,58$) %), що ми пов'язуємо з більш значним пошкоджуючим впливом на тканини розробленого курсу неoad'ювантної РХТ та вищою травматичністю операцій, що повинні виконуватися при РВВС, ніж стандартна операція типу Льюїса.

Однак, рівні післяопераційної летальності в основній та порівняльній групах достовірно не відрізнялись – ($9,09 \pm 4,38$) % порівняно з ($5,35 \pm 1,65$) %).

Виконання субтотальної езофагектомії після курсу передопераційної РХТ дозволило виконати резекцію стравоходу R0 з перетинанням його на 2 см вище верхнього краю пухлини, замість традиційних 4 см, що було патоморфологічно підтверджено.

Про це, наразі, свідчить всього 1 випадок рецидиву пухлини у стравоході після субтотальної езофагектомії проти 2 випадків у хворих на РВВС, яким була виконана операція Льюїса, та 15 випадків рецидиву після операції Льюїса, де проводився менш агресивний курс РХТ, 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 доцільним, ніж виконання операції типу Льюїса.

При оцінці віддалених результатів варто зазначити, що виживаність хворих на РВВС та РСЧВВС практично не відрізнялась: 1-, 3- та 5-річна виживаність відповідно склали:

– у групі хворих на РВВС – ($74,23 \pm 6,71$) %, ($31,01 \pm 7,85$) %, ($14,69 \pm 7,49$) %;

– у групі хворих на РСЧВВС – ($79,15 \pm 3,05$) %, ($21,24 \pm 3,41$) % та ($10,03 \pm 2,75$) % (рис. 14).

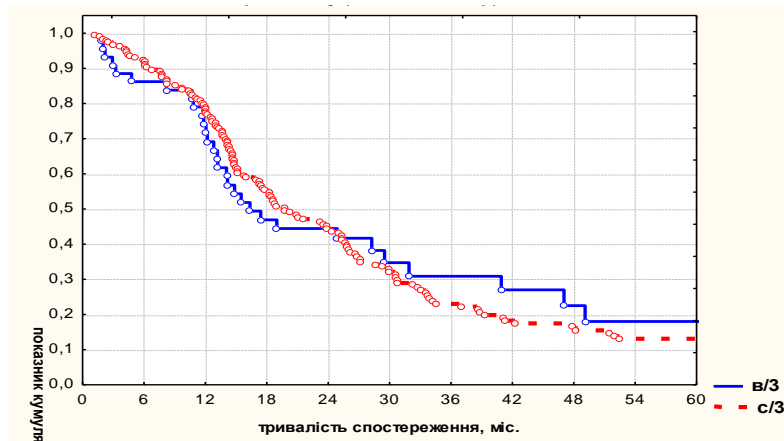


Рис. 14. Виживаність хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини за Каплан–Мейером: в/3 – хворі на РВВС; с/3 – хворі на РСЧВВС

Медіана та середня тривалість життя у хворих після радикального лікування в основній та порівняльній групах залежно від локалізації первинної пухлини (табл. 10) засвідчують, що розбіжності не є достовірними.

Таблиця 10

Медіана та середня тривалість життя у хворих після радикального лікування залежно від локалізації первинної пухлини

Локалізація 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. 15).

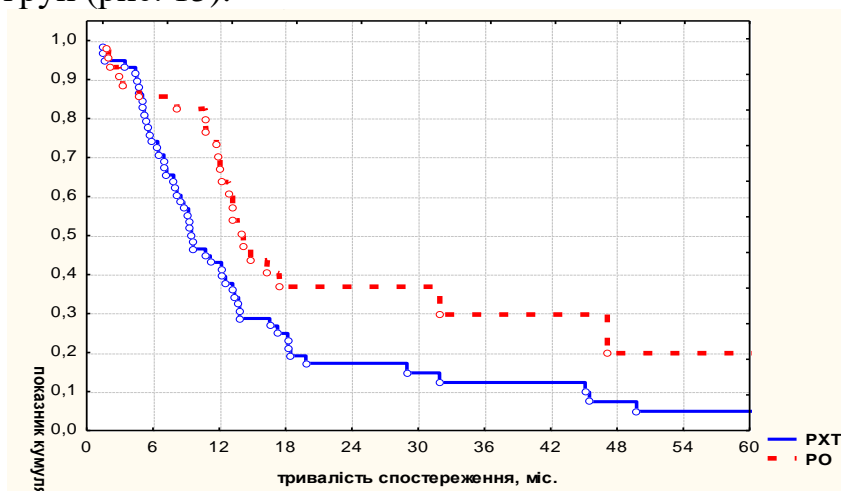


Рис. 15. Виживаність хворих на РВВС основної та порівняльної груп залежно від методу лікування: РХТ – хворі, які отримували самостійну РХТ; РО – хворі, які отримали РХТ з наступним радикальним оперативним втручанням за розробленим методом

При зіставленні віддалених результатів радикального (за розробленим методом) та консервативного лікування хворих на РВВС, починаючи з 6 міс. спостереження, виживаність хворих після радикального лікування була достовірно кращою.

Водночас, медіана життя хворих на РВВС після самостійної РХТ склала 9,52 міс. проти 15,2 міс. у радикально пролікованих, а середня тривалість життя – $(15,08 \pm 2,28)$ міс. проти $(23,8 \pm 4,04)$ міс. відповідно. Це доводить той факт, що комплексне лікування за розробленим методом, що включає радикальне оперативне втручання, є вагомою альтернативою традиційній РХТ у цього контингенту хворих.

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

При вивченні ризиків смерті та розвитку рецидиву після радикального лікування залежно від локалізації первинної пухлини дійшли висновку, що вони є тотожними у кожній з груп спостереження, але мають певні відмінності: у хворих на РВВС максимальний ризик смерті та ризик розвитку рецидиву виявляються через 12 міс. після лікування, після чого обидва ризики зменшуються до мінімальних значень, та починають вагомо зростати з 2 половини 5 року спостереження; у хворих на рак середньої частки внутрішньогрудного відділу обидва ризики також є максимальними через 12 міс. після лікування, але, незважаючи на деяке зменшення на 18 міс. спостереження, вони залишаються істотно високими практично до кінця 3 року. Це спостереження є важливим та включає 2 моменти для подальших роздумів: необхідність використання більш агресивних схем лікування хворих на РСЧВВС (у т. ч. ад'ювантної терапії) або взагалі більш несприятливий прогноз (більш широке метастазування) при цій локалізації первинної пухлини у стравоході.

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

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

Необхідно зауважити, що у первинних хворих, стентованих з приводу нориці, подальшу паліативну терапію вдалося провести лише у 2 хворих на РВВС, а у таких хворих з РСЧВВС подальше лікування провести не вдалося.

Важливим спостереженням є той факт, що хворі на РВВС, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж хворі на РС після накладення стоми, та стентовані хворі на РСЧВВС. Водночас, виживаність хворих на РВВС після стентування не з приводу нориць була значно кращою, ніж при їх наявності, хоча лонг-рангові розбіжності виявилися недостовірними (рис. 16).

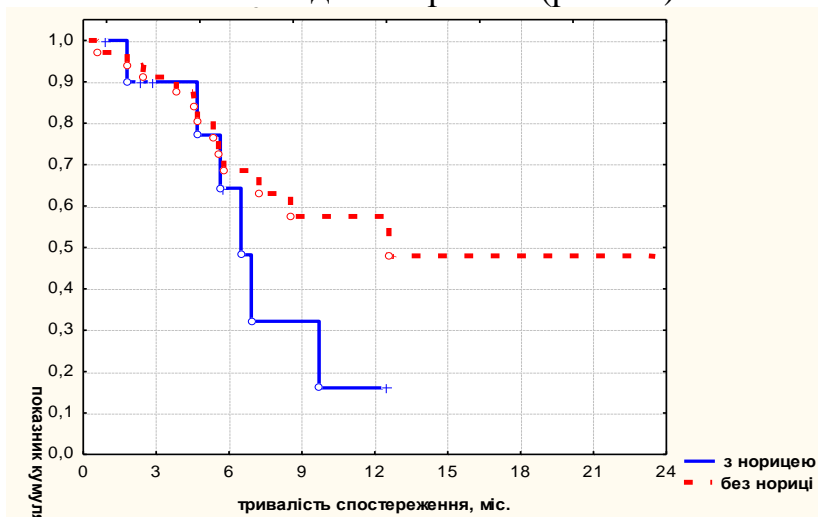


Рис. 16. Виживаність хворих на РВВС після стентування залежно від наявності нориці за Каплан–Мейером: з норицею – хворі із стравохідною норицею; без нориці – хворі без стравохідної нориці

Отже, все це вказує на високу ефективність стентування хворих на РВВС не з приводу нориць. Важливим також є той факт, що хворі на РСЧВВС, стентовані з приводу нориць, мали такі самі віддалені результати виживаності, як і хворі на РСЧВВС, стентовані не з приводу нориць, що підтверджує високу ефективність стентування хворих на РСЧВВС з приводу нориць (рис. 17).

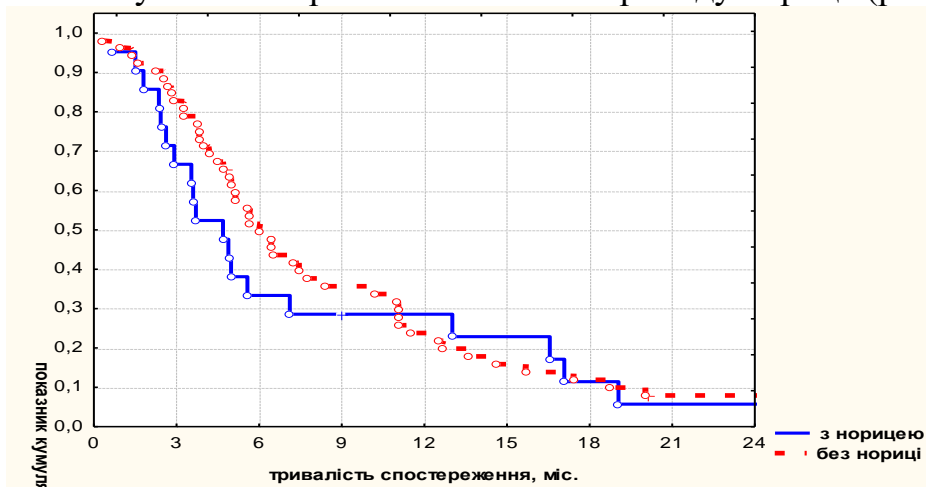


Рис. 17. Виживаність хворих на РСЧВВС після стентування залежно від наявності нориці за Каплан–Мейером: з норицею – хворі із стравохідною норицею; без нориці – хворі без стравохідної нориці

Визначення ролі прогностичних медико-біологічних маркерів у хворих на рак стравоходу. Не виявлено достовірних відмінностей експресії ERCC1, міРНК-200b та -21 від таких клініко-патологічних особливостей РС: стадія пухлинного процесу, розмір пухлини та наявність метастатичного ураження лімфатичних вузлів (табл. 11).

Таблиця 11

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

Пари кореляцій		R	p
Експресія ERCC1 в пухлинній тканині	стадія захворювання	0,07	>0,05
	розмір новоутворення (категорія T за TNM)	0,16	>0,05
	метастази у регіонарних лімфатичних вузлах (категорія N за TNM)	0,07	>0,05

Встановлено наявність експресії ERCC1 в пухлинній тканині в 78,0 % випадків РС (рис. 18). Середній рівень експресії у хворих становив $(152,8 \pm 17,8)$ балів H-Score, з індивідуальними коливаннями від 0 до 285,0 балів H-Score. Середні значення експресії міРНК-200b та -21 у пухлинних клітинах хворих на РС дорівнювали $(5,13 \pm 4,55)$ dCt та $(8,86 \pm 8,46)$ dCt відповідно.

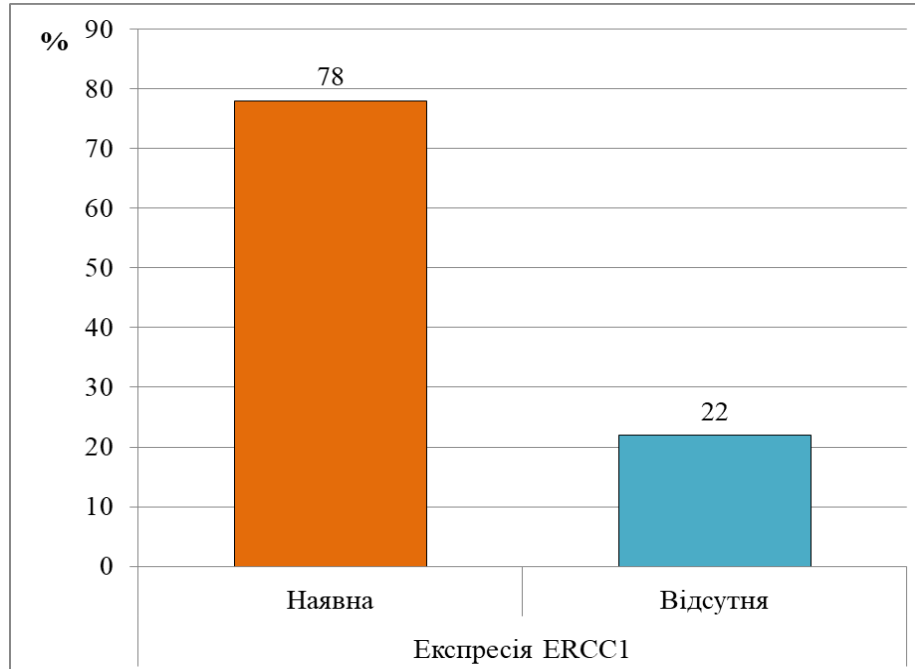


Рис. 18. Розподіл пухлин у хворих на РС за експресією ERCC1

Показано, що у пацієнтів, які померли протягом 1 року після проведення радикального лікування, рівень ERCC1 був 1,5 рази вищим – $(191,0 \pm 18,6)$ балів H-Score) порівняно з хворими, які прожили більше 1 року, – $(124,4 \pm 22,5)$ балів H-Score) (рис. 19).

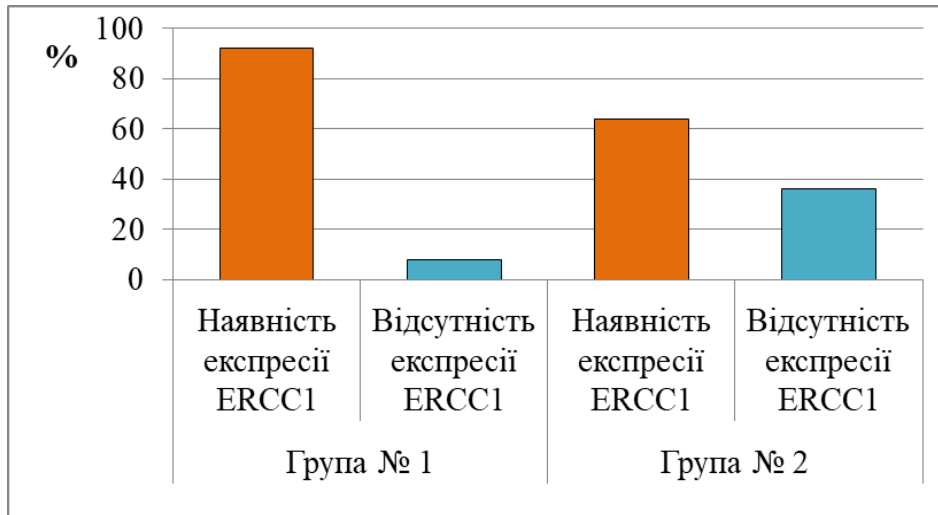


Рис. 19. Розподіл хворих на РС залежно від експресії ERCC1: група 1 – хворі, які померли протягом 1 року; група 2 – хворі, які жили більше 1 року

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

Виявлено, що суміжна експресія міРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили менше 1 року та більше 1 року.

Встановлено референтні значення суміжної експресії міРНК-200b та -21, які з високою точністю (від 86,2 % до 100,0 %) дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з РС (рис. 20).

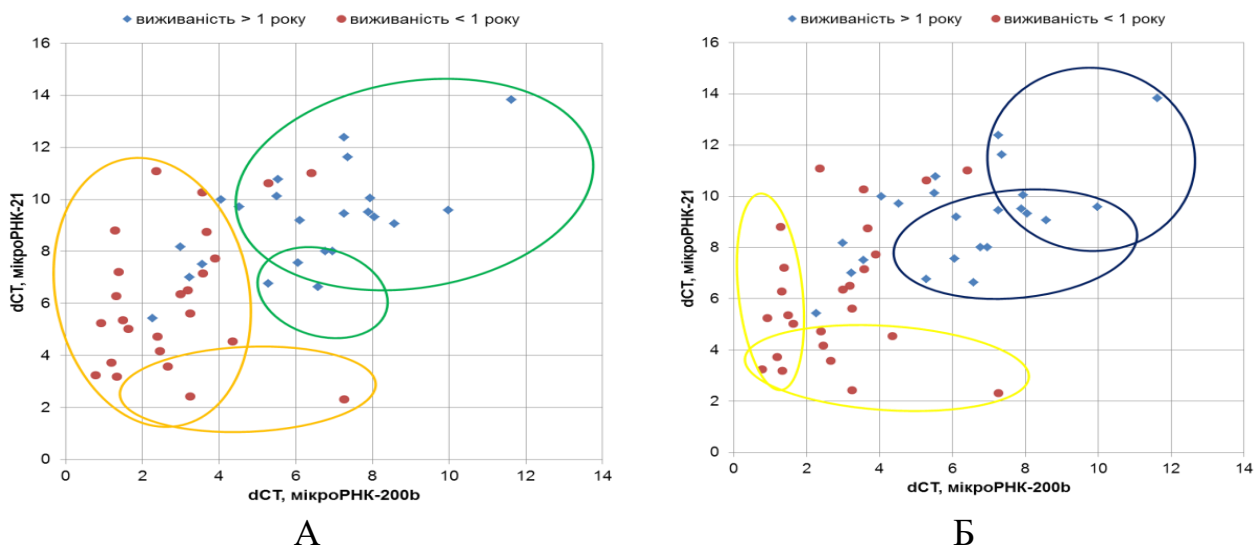


Рис. 20. Показники експресії мікроРНК-200b та мікроРНК-21 залежно від показників виживаності хворих на РС з довірчим інтервалом:

А – 90,0 % та 86,2 % відповідно, dCt; Б – 100 %, dCt

Отримані результати свідчать про доцільність використання показників медико-біологічних маркерів експресії ERCC1 та мiPHK-200b та -21 у пухлинних клітинах для прогнозування агресивності перебігу РС.

Підсумовуючи ефективність розроблених та впроваджених нами нових методів та методик, слід відзначити, що їх впровадження в роботу Національного інституту раку дозволило покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на РВВС.

ВИСНОВКИ

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

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

2. Рак стравоходу характеризується слабким прогностичним значенням показників статі, віку та рівня локалізації первинної пухлини, а прогностичний вплив мають клінічна стадія хвороби ($\rho = -0,20$) та глибина інвазії пухлини, що найбільш значима у хворих рак верхніх ($\rho = -0,12$) та середніх ($\rho = -0,14$) відділів стравоходу. Виявлено істотний вплив на прогноз таких ознак: наявність регіонарних ($\rho = -0,15$) та віддалених метастазів ($\rho = -0,13$), характер лікування ($\rho = 0,17$). При вивченні прогностичних факторів за гамма-розподіленням виявлено, що кращий прогноз щодо життя у хворих з більш низьким розташуванням первинної пухлини у стравоході.

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

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

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

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

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

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

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

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

11. Хворі на рак верхніх відділів стравоходу, які були стентовані не з приводу нориць, мали достовірно кращі віддалені результати виживаності, ніж стентовані хворі на рак середніх відділів стравоходу: піврічна виживаність відповідно склала $(69,92 \pm 8,49)$ порівняно з $(49,60 \pm 7,10)$ %, однорічна – $(56,18 \pm 10,51)$ проти $(20,67 \pm 5,80)$ %, півторарічна – $(29,13 \pm 19,14)$ проти $(8,27 \pm 3,96)$ % відповідно. Водночас, виживаність хворих на рак верхніх відділів стравоходу після стентування не з приводу нориць була значно кращою, ніж при їх наявності (піврічна виживаність – $(61,94 \pm 17,60)$ %, однорічна – $(15,49 \pm 14,11)$ %, півторарічна – 0), хоча на першому півріччі спостереження розбіжності виявилися недостовірними.

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

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

14. Суміжна експресія мікроРНК-200b та -21 відрізняється в групах пацієнтів, які прожили відповідно до 1 року та більше 1 року після радикального лікування. Референтні значення суміжної експресії мікроРНК-200b та -21 з високою вірогідністю дозволяють прогнозувати тривалість життя у пацієнтів з раком стравоходу, тобто – чим вищий рівень експресії обох мікроРНК у тканині пухлини, тим більш сприятливим є прогноз у пацієнта. При значеннях мікроРНК-21 <5 dCt, незалежно від показників мікроРНК-200b, імовірність смерті до 1 року становить 86,2 %. Пацієнти, показники яких знаходяться в інтервалах мікроРНК-200b >7 мікроРНК-21 >8 dCt та мікроРНК-200b >5 і мікроРНК-21 6–10 dCt характеризуються 100 % виживаністю протягом 1 року.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Prognostic significance of microRNA-200b and ERCC1 expression in tumor cells of patients with esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krakhmalev, N. V. Malyshok, T. V. Zadvornyi, T. V. Borikun, T. M. Yalovenko // *Exp. Oncol.* – 2020. – Vol. 42, № 3. – P. 167–171. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

2. Виживаність хворих на рак стравоходу залежно від локалізації первинної пухлини / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Ю. М. Кондрацький, Р. І. Фридель // *Клін. онкологія.* – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 76–82. (*Особистий внесок: аналіз світової літератури, статистичне узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка графічних матеріалів до публікації.*)

3. Methods of stent placement in patients with upper-third and middle-third esophageal cancer / S. I. Kirkilevsky, P. S. Krahmalyov, R. I. Frydel, O. Y. Dobrzhanskyi // *J. Education, Health and Sport.* – 2019. – V. 9, № 11. – P. 76–99. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

4. Кіркільєвський С. І. Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу / С. І. Кіркільєвський, П. С. Крахмальов, Р. І. Фридель // *Клін. онкологія.* – 2019. – Т. 9, № 2 (34). – С. 92–98. (*Особистий внесок: обробка та аналіз результатів стентування хворих, аналіз світової літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.*)

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

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

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

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

9. Результати застосування неoad'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. *(Особистий внесок: участь у розробці методики неoad'ювантної терапії хворих на РС, обробка та аналіз результатів лікування.)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на рак верхніх відділів стравоходу шляхом удосконалення існуючих та розробки нових методів та методик комбінованого та комплексного лікування, модифікації оперативних втручань, персоніфікації лікування. Дисертаційна робота базується на ретроспективних та проспективних даних клінічних спостережень і вивчених та узагальнених результатах лікування 1690 хворих на злоякісні новоутворення стравоходу, які отримували лікування в науково-дослідному відділенні пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку у 1978–2017 рр.; жінок було 138 (8,17%), чоловіків – 1552 (91,83%); віком від 20 до 90 років, середній вік хворих 58,48 років.

Ключові слова: рак верхніх відділів стравоходу, комбіноване і комплексне лікування, променева терапія, поліхіміотерапія, езофагектомія, стентування, медико-біологічні маркери, ERCC1, мікроРНК-200b, -21.

АННОТАЦИЯ

Крахмалев П.С. Комбинированное и комплексное лечение больных раком верхних отделов пищевода. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 «Онкология». – Национальный институт рака, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком верхних отделов пищевода путем усовершенствования существующих и разработки новых методов и методик комбинированного и комплексного лечения, модификации оперативных вмешательств, персонификации лечения. Диссертационная работа базируется на ретроспективных и проспективных данных клинических наблюдений и изученных и обобщенных результатах лечения 1690 больных злокачественными новообразованиями пищевода, лечившихся в научно-исследовательском отделении опухолей органов грудной полости Национального института рака в 1978–2017 гг.; женщин было 138 (8,17%), мужчин – 1552 (91,83%); в возрасте от 20 до 90 лет, средний возраст больных 58,48 лет.

Ключевые слова: рак верхних отделов пищевода, комбинированное и комплексное лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, эзофагектомия, стентирование, медико-биологические маркеры, ERCC1, микроРНК-200b, -21.

SUMMARY

Krakhmalyov P.S. Combined and complex treatment of patients with cancer of the upper esophagus. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the topical problem of modern oncology, increasing the effectiveness of treatment of patients with cancer of the upper esophagus by improving current and developing new methods and techniques of combined and complex treatment, modification of surgical interventions, personalization of treatment. It is proved that the clinical stage of the disease has prognostic values ($\rho = -0,20$) as well as the depth of tumor invasion, which is most significant in patients with cancer of the upper ($\rho = -0,12$) and middle ($\rho = -0,14$) parts of the esophagus. It also revealed a significant impact on the prognosis of regional ($\rho = -0,15$) and distant metastases ($\rho = -0,13$), the nature of treatment ($\rho = 0,17$).

The analysis of the results of conservative treatment of patients with cancer of the upper and middle esophagus proved that in cancer of the upper esophagus the most effective scheme is chemoradiation with a total dose of 60 Gy and intraarterial (selective) platinum-containing chemotherapy (median life 10,28 months, average life expectancy ($15,08 \pm 2,28$) months). As to cancer of the middle esophagus, the most effective is the scheme of chemoradiation with total dose of 60 Gy and intravenous taxane-containing chemotherapy (median survival is 8,10 months, and the average duration of ($13,52 \pm 3,58$) months).

Subtotal esophagectomy according to the developed original technique is a universal radical surgical intervention in patients with cancer of the upper lobe of the intrathoracic esophagus. The level of postoperative mortality does not differ significantly from those in group of radical treatment in cancer of the middle esophagus ($9,09 \pm 4,38$) % compared to ($5,35 \pm 1,65$) %. Performing subtotal esophagectomy allows to deviate from the upper edge of the tumor when crossing the esophagus by 2 cm instead of the traditional 4 cm above. The application of the developed method of complex treatment in patients with upper thoracic esophageal cancer can significantly improve long-term treatment outcomes and is a significant alternative to traditional chemoradiation (15,2 months versus 9,52 months, life expectancy ($23,8 \pm 4,04$) months versus ($15,08 \pm 2,28$) months).

The developed method of stenting of inoperable patients with cancer of the upper and middle esophagus is a highly effective and is an alternative to stoma formation. It allows patients to continue eating naturally, which significantly improving quality of life and significantly improving survival results: half-year survival rate of stented patients was ($74,88 \pm 6,03$) compared with imposition of stoma ($41,14 \pm 9,23$) %, one-year ($42,16 \pm 7,03$) % against ($25,19 \pm 8,44$) %, one and a half years – ($24,77 \pm 6,27$) % against ($10,30 \pm 6,54$) % respectively.

Increased ERCC1 expression in esophageal cancer has been shown to be a prognostic factor in 78,0 % of cases. The level of ERCC1 was 1,5 times higher in patients who died within 1 year after radical treatment ($191,0 \pm 18,6$) H-Score points)

compared with patients who lived more than 1 year without signs of disease progression ($124,4 \pm 22,5$) H-Score points). Low expression of ERCC1 indicates the need for patients to receive platinum-containing chemotherapy in the neoadjuvant regimen. In turn, increased expression levels of miRNA-200b and -21 are prognostically favorable factors. Analysis of miRNA-200b and -21 expression parameters depending on the life expectancy of patients with esophageal cancer showed a tendency to increasing their levels in patients who lived more than a year without signs of disease progression after radical treatment. Mean miRNA-200b values were ($2,87 \pm 1,65$) H-Score scores in patients who died within 1 year and ($6,4 \pm 2,21$) H-Score scores for patients who lived more than 1 year and microRNA-21 scores were ($6,19 \pm 2,63$) and ($9,3 \pm 2,14$) H-Score scores, respectively.

Referent values of adjacent expression of miRNA-200b and -21 with allows to predict life expectancy in patients with esophageal cancer with high accuracy: the higher expression of both miRNAs in tumor tissue is, the more favorable prognosis the patient has.

Key words: upper esophageal cancer, combination and complex treatment, radiotherapy, chemotherapy, esophagectomy, stenting, medical and biological markers, ERCC1, microRNA-200b, -21.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ERCC1	–	Excision repair cross-complementing-1
в/а	–	внутрішньоартеріально
в/в	–	внутрішньовенно
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	–	довірчий інтервал
міРНК	–	мікроРНК
ПТ	–	променева терапія
ПХТ	–	поліхіміотерапія
РВВС	–	рак верхніх відділів стравоходу
РНЧВАВС	–	рак нижньої частки внутрішньогрудного та абдомінального відділу стравоходу
РС	–	рак стравоходу
РСЧВВС	–	рак середньої частки внутрішньогрудного відділу стравоходу
РХТ	–	радіохіміотерапія
СВД	–	сумарна вогнищева доза
ХТ	–	хіміотерапія