

На правах рукописи

РАДЖАБОВА

Замира Ахмед-Гаджиевна

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ
И РАКА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН **Левченко Евгений Владимирович**

Официальные оппоненты:

Чойзонов Евгений Лхамцыренович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского НИМЦ федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Мудунов Али Мурадович – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи клинического госпиталя «Лапино» ГК Мать и Дитя (Московская обл.)

Новожилова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей головы и шеи государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ»)

Ведущее научное учреждение: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФБГУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сложной и нерешенной проблемой в лечении онкологических пациентов с опухолями головы и шеи в случаях местно-распространенного опухолевого процесса остается выбор оптимальных сочетаний современных достижений диагностики, хирургии, лучевой и химиотерапии. Хирургическая техника высокого уровня, как правило, служит основой успешного лечения, но не исключает тяжелых функциональных последствий калечащих операций. Возможности лучевой терапии в области головы и шеи ограничивает сложная синтопия важных органов, обеспечивающих питание и дыхание. Появление новых таргетных и иммуноонкологических препаратов, включение их в схемы комплексного лечения позволяет надеяться на улучшение выживаемости у данной категории пациентов. При этом оказывается остро необходимым полное объединение разных специалистов в мультидисциплинарном формате, в центре которого оказывается конкретный пациент. Необходимость такой интеграции очевидна, но формирование конкретного плана лечения всегда требует теоретических, клинических и чисто практических обоснований, опирающихся на результаты лечения и опыт большого коллектива специалистов. Поиск оптимальных решений в сложных клинических ситуациях лечения пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом в области органов шеи – гортани и шейного отдела пищевода, с учетом достижений в каждом из разделов современной медицины явился основным аргументом для проведения данной работы.

По данным статистических исследований заболеваемость раком гортани в мире в 2018 году составила в РФ среди мужчин 1,6 на 100 тыс. населения, а среди женщин – 0,29 (Каприн А.Д., 2020; Antoni S., 2016; Ferlay J., 2019).

По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2020 году количество случаев заболеваемости глотки среди всех видов рака, всех возрастов, среди мужчин и женщин в РФ составила 4 389 случаев, а смертность 2 294 – всего случаев в год. Заболеваемость раком гортани в РФ – 7 253, а смертность – 4 063 случаев среди всего населения. Заболеваемость раком

пищевода всех отделов – среди той же выбранной когорты населения в РФ составила – 8 178 человек, смертность – 7 527. В то время как в Китае заболеваемость – 324 422 случаев в год, смертность – 301 135 случаев. В Индии – 63 180, а смертность – 58 342 случая. Выше всех отмечается заболеваемость и смертность в двух перечисленных выше странах – в Китае и Индии – самая высокая заболеваемость и смертность в сравнении с другими странами, но следует учитывать, что и численность населения высокая в обеих странах, особенности питания и вредные привычки являются определяющими факторами в развитии болезни, высокой заболеваемости и смертности (Заридзе Д.Г., 2018; Bray F., 2018; Ferlay J., 2019).

С развитием реконструктивно-пластической хирургии в современной онкологии (Пачес А.И., 2013; Neill J.O., 2014) возможности выполнения сложных операций по удалению и органокомплекса с одномоментной реконструкцией дефекта в области шеи – значительно возросли. Однако, учитывая невысокие показатели отдаленных результатов, на примере пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода, качество жизни, органосохранение пациента занимает значительную роль в плане лечения. При планировании лечения пациентов с местнораспространенным раком в области гортани и шейного отдела пищевода важно составление правильных этапов комбинированного или комплексного лечения в зависимости от степени распространения опухолевого процесса. Так, например, при местнораспространенном раке гортани, золотым стандартом является расширенная ларингэктомия, однако данная операция носит инвалидизирующий характер (Танеева А.Ш., 2015), поэтому необходимо рассматривать возможности химиолучевой терапии, в некоторых случаях как альтернативу хирургическому лечению (Аванесов А.А., 2020), что указывается в работах авторов, как возможность снижения инвалидизирующих операций (Forastiere A.A., 2003). Проведение химиолучевого лечения имеет свои особенности и определенные сложности. При планировании химиолучевого лечения, возникает необходимость принятия решения о превентивной трахеостоме, либо гастростоме, а также в процессе лечения постановке назогастрального зонда, лечения осложнений,

мукозитов в процессе лечения. Данная категория пациентов является наиболее сложной для ведения в процессе лечения и сопровождается нежелательными явлениями, которые необходимо купировать как заранее, так и в процессе проведения лечения (Давыдов М.И., 2007). Что же касается рака шейного отдела пищевода, сложность данной опухоли не только в том, что она локализуется, как и рак гортани в ближайшей зоне к дыханию и глотанию, но и отсутствием четких клинических рекомендаций и четкого разграничения в плане лечения, на отделы пищевода и лечение в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли шейного отдела пищевода. Таким образом, данная проблема является важной и актуальной для планирования научных исследований по различным локализациям с целью поиска решений в лечении, определения тактики ведения данной категории пациентов с местно-распространенным раком в области шеи.

Степень разработанности темы исследования

Проведен анализ имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы. Анализ литературы показывает, что в ряде работ (Cooper J.S., 1999; McCoul E.D., 2009) которые направлены на оценку методов лечения (хирургического, лучевого, химиотерапевтического), полученные данные недостаточны для выявления потенциальных предикторов выживаемости и смерти данной категории пациентов с плоскоклеточным раком местно-распространенного рака гортани и шейного отдела пищевода. Таким образом, имеется целый ряд нерешенных вопросов, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода путем внедрения новых методов хирургического лечения в плане комбинированного подхода в лечении.

Задачи исследования

1. Изучить результаты лечения пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью гортани в группах после комплексного,

химиолучевого и химиотерапевтического лечения, показатели общей и безрецидивной выживаемости с целью определения и альтернативного метода лечения в данной когорте пациентов.

2. Проанализировать результаты лечения с местнораспространенной злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в зависимости от хирургических доступов (открытого и миниинвазивного доступов) и их влияние на число послеоперационных осложнений.
3. Разработать и оценить показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов с раком шейного отдела пищевода в группах после хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с целью определения основного органосохраняющего метода лечения в данной когорте пациентов.
4. Оценить прогностические факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость в группах пациентов с местнораспространенной злокачественной опухолью гортани и сравнить между группами пациентов после комплексного, химиолучевого и химиотерапевтического лечения.

Научная новизна исследования

- В рамках выполненного исследования на большом клиническом материале (n=850) произведен всесторонний анализ эффективности различных подходов в лечении местно-распространенных форм злокачественных опухолевых процессов в области шеи. Выделены две группы с местно-распространенным раком гортани в количестве 160 человек и 98 пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода, на основании изученных данных создан новый алгоритм подхода в лечении пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом в области гортани и шейного отдела пищевода.
- Был разработан новый способ хирургического лечения, заключающийся в реконструкции сформированного дефекта пищеводного пути транстрахеальным доступом на шее, получен Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов». Разработанный и внедренный

в практику новый способ органосохраняющего хирургического лечения у пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в зависимости от анатомо-топографического расположения первичной опухоли относительно уровня перстневидного хряща и уровня необходимой резекции.

- Разработан новый способ реконструкции дефекта глотки при помощи кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке в два этапа (патент на изобретение № 261082 от 11.02.2016 «Способ пластики дефекта глотки»), разработанный метод направлен на хирургическую реабилитацию пациентов неблагоприятного прогноза для микрохирургической реконструкции с послеоперационными дефектами глотки, направленный на короткие сроки реабилитации пациента.
- Получена приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки». Данный метод позволяет путем миниинвазивного вмешательства сформировать трубчатую гастростому для последующего формирования коллатералей в области предполагаемого далее желудочного трансплантата, с последующей радикальной операцией, с целью снижения рисков несостоятельности орогастральных анастомозов.

Научно-практическая значимость исследования

Произведена оценка данных ретроспективного и проспективного анализа у пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи. Созданы алгоритмы и усовершенствованы методы лечения шейного отдела пищевода, определены показания к выполнению хирургического лечения, исходя из анатомо-топографического расположения первичной опухоли.

Разработаны и внедрены в практическую работу новые способы реконструкции дефекта глотки, шейного отдела пищевода после удаления местно-распространенной злокачественной опухоли. Разработан новый способ миниинвазивного вмешательства, путем формирования трубчатой гастростомы для формирования коллатералей в области предполагаемого желудочного

трансплантата, с последующей радикальной операцией, с целью снижения риска несостоятельности орогастральных анастомозов.

Внедрен в клиническую практику новый алгоритм лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода с учетом комплексного подхода в лечении и оценкой эффекта от лечения.

Установлено, что проведение одномоментно профилактики и лечение мукозитов позволяет предотвратить длительные перерывы в лечении.

Также установлено, что проведение химиолучевого лечения у части больных с 3-4 стадией при местно-распространенном злокачественном процессе в области шеи позволяет получить полный регресс опухоли и сохранить орган, что позволяет рассматривать у части больных химиолучевую терапию, как метод выбора, учитывая органосохраняющий способ лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне ретроспективного и проспективного исследования. Разработаны две базы данных по 2 нозологиям: местно-распространенный рак гортани, рак шейного отдела пищевода. В соответствии с поставленными задачами обе базы данных были распределены отдельно и независимо друг от друга. В свою очередь, эти две нозологические группы распределены на три группы, в зависимости от метода лечения, который был применен первым и основным в плане комбинированного лечения. Именно такое распределение было выполнено с учетом анализа литературы отечественной и международной, клиническим исследованиям, которые были также направлены на решение вопросов о приоритетных методах лечения. Однако, нерешенные вопросы в изученной литературе, позволили определить направление нашего исследования, выявление новых предикторов выживаемости и смерти, сравнить показатели в зависимости от примененного метода лечения, это позволило определить новые подходы в лечении. Сформировать алгоритмы хирургического лечения при раке шейного отдела пищевода с учетом анатомо-топографического расположения первичной опухоли. При данной работе учитывались клинические рекомендации МЗ РФ от 2020 г., а также клинические рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций.

Основные положения, выносимые на защиту

- У больных местно-распространенной злокачественной опухолью гортани не установлено значимых различий в показателях общей выживаемости в зависимости от характера проведенного противоопухолевого лечения (хирургическое лечение, химиолучевое и химиотерапевтическое). Принимая во внимание, достоверное увеличение безрецидивной выживаемости после проведенной химиолучевой терапии, а также учитывая органосохраняющий характер проводимого лечения, химиолучевую терапию можно рассматривать как метод выбора в лечении данной категории пациентов.
- Проведенное нами исследование позволило установить, что у пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода, выполнение малоинвазивных хирургических вмешательств приводит к сокращению времени оперативного вмешательства, снижает травматичность и кровопотерю, что в свою очередь достоверно снижает частоту послеоперационных осложнений. В связи с этим выполнение данного хирургического доступа представляется наиболее предпочтительным.
- Сравнительный анализ данных безрецидивной выживаемости пациентов с раком шейного отдела пищевода указывает на достоверно более низкие показатели выживаемости у пациентов, которые прошли только лекарственную терапию. Достоверно высокие показатели выживаемости у пациентов, прошедших хирургическое лечение или химиолучевое, чем пациенты, у которых проведена только лекарственная терапия. Принимая во внимание органосохраняющий эффект химиолучевого лечения представляется оправданным этот метод в качестве приоритетного.
- Сравнительный анализ прогностических данных в группе пациентов местнораспространенной злокачественной опухолью гортани позволил установить, что в данной группе пациентов не зависимо от получаемого вида лечения, распространение на соседние структуры, регионарные лимфатические узлы, а также наличие заболевания ЖКТ статистически достоверно ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью.

- Разработанный способ хирургического вмешательства у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью на шее путем лапароскопического формирования желудочного трансплантата на этапе подготовки к основному лечению, снижает риски несостоятельности орогастральных анастомозов после радикального хирургического вмешательства.
- Разработанный способ и алгоритм лечения пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода, в зависимости от расположения злокачественной опухоли относительно перстневидного хряща – менее или более 2 см от него, путем транстрахеального удаления опухолевого сегмента пищевода, с сохранением гортаноглотки, позволяет выполнить органосохраняющую операцию. Предоперационная химиолучевая терапия в данном алгоритме позволяет получить полный регресс опухоли у части пациентов. Данный метод позволяет после промежуточной оценки эффекта на 40 Гр от проведенного лечения, считать данную методику приоритетной, учитывая органосохраняющий эффект химиолучевой терапии, несмотря на осложнения от данного лечения в виде оральных мукозитов.
- Разработанный способ реконструкции послеоперационного дефекта глотки позволяет уменьшить риски возникновения некроза пересаженного кожно-мышечного трансплантата в группе у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза для микрохирургической реконструкции дефекта глотки и сократить сроки реабилитации.

Степень достоверности, апробация и публикация материалов работы

В диссертационной работе, представленные теоретические положения, методология работы, являются результатом самостоятельного научного исследования. Достоверность и обоснованность научной работы обусловлена результатами полученных обследований, установленными критериями отбора включения и исключения пациентов в исследование, использование современных методов обследования, выполненного гистологического и иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани и использование современного метода статистического анализа, подтверждающие

достоверность полученных выводов, практических рекомендаций. Все эти данные свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Степень достоверности данной работы обусловлена репрезентативным объемом изученного клинического материала, основанного на включенных в исследование пациентов с местно-распространенным раком гортани 160 человек и 98 пациентов с раком шейного отдела пищевода. Все полученные выводы и положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и логично вытекают из материалов проведенного научного исследования, а также адекватны поставленным задачам в диссертационной работе. Результаты данной работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в научном отделении торакальной онкологии, в хирургическом отделении опухолей головы и шеи, также проводится учебный процесс в отделе учебно-методической работы на курсах повышения квалификации врачей региональных медицинских учреждений, а также в ежегодном учебном процессе обучения ординаторов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, в онкологическом отделении № 4 (торакальной онкологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Апробация диссертационной работы состоялась в научном отделении торакальной онкологии и хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 18 марта 2022 г.

Материалы диссертации доложены на II международном конгрессе: «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2012); на Всероссийском научно-практическом семинаре «Современное состояние проблемы рака пищевода. Нерешенные вопросы и перспективы» (Москва, 2012); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации доброкачественных и злокачественных новообразований пищевода и желудка» (Санкт-Петербург, 2012); на I Российской школе с международным участием (Москва, 2016); на II Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2016); на

Конференции заседания Проблемной комиссии специалистов по опухолям головы и шеи (г. Нальчик, 2017); на XXI Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2017); на Ученом Совете (Административный Совет № 9) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2017); на Научно-практической конференции «Хирургические и анестезиологические особенности ведения и лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи» (Санкт-Петербург, 2018); X съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Сочи, 2018); на IV Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (Санкт-Петербург, 2018); на IV конгрессе Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Современные технологии в диагностике и лечении опухолей головы и шеи» (Москва, 2018); Конференция с онкодиспансером (г. Петрозаводск, 2018); на Экспертном региональном совете специалистов опухолей головы и шеи: Медицинский проект “Eisai Virtual Oncology Key Experts (EVOKE) Academy” (Москва, 2018); на Международной конференции специалистов по онкологии головы и шеи «Современные аспекты хирургии и онкологии головы и шеи» Евразийский семинар по онкопатологии опухолей головы и шеи (Каир, 2018); на Научно-практической конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» (Санкт-Петербург, 2019); на Российско-Швецкой конференции специалистов опухолей головы и шеи «Возможности хирургического лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода» (Санкт-Петербург, 2019); на конференции: «Школа пациентов и их родственников «Опухоли головы и шеи: Взаимодействие врача и пациента» (Санкт-Петербург, 2020); на IV ежегодной конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» с международным участием (Санкт-Петербург, 2020); на IX Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи «Комбинированные подходы в лечении у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы шеи» (Москва, май, 2021, онлайн).

По теме диссертации 20 печатных работах, из них 3 в рецензируемых научных изданиях (ВАК) и 13 входят в международную реферативную базу данных Scopus. Получено 2 патента на изобретение РФ и 1 приоритетная справка на получение патента на изобретение. Подготовлено 2 учебно-методических пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования и 2 учебно-методических пособия для обучающихся в системе среднего и дополнительного профессионального образования. Получены: Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов»; Патент на изобретение № 261082 зарегистрирован от 15.02. 2017 г. «Способ пластики дефекта глотки»; Получена приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 г. «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки».

Реализация и внедрение результатов исследования

Данное исследование позволило получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным с местно-распространенным опухолевым процессом в области шеи.

Результаты данной работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в научном отделении торакальной онкологии, в хирургическом отделении опухолей головы и шеи, также проводится учебный процесс в отделе учебно-методической работы на курсах повышения квалификации врачей региональных медицинских учреждений, а также в ежегодном учебном процессе обучения ординаторов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, в онкологическом отделении № 4 (торакальной онкологии) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Клиническое исследование, проведенное в рамках данной работы в отношении пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи, позволило рекомендовать для применения данных методик

лечения и оказания помощи в медицинском учреждении лечения данной категории пациентов.

С учетом полученных данных, приняли участие в разработке научных практических рекомендаций по лечению пациентов с данной стадией заболевания совместно с представителями ведущих онкологических и радиотерапевтических учреждений России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава РФ, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ (клинические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи, Москва, 2020). Также приняли активное участие в разработке практических рекомендаций по поддерживающей и сопроводительной терапии в составе экспертов RUSSCO 2021г. (Лечение осложнений во время и после химиолучевой терапии, нутритивная поддерживающая терапия).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Личное участие автора

Участие автора непосредственно в определении самой идеи работы, ее цели и планировании работы. Автор непосредственно принимал участие в обследовании, лечении более 250 пациентов с местно-распространенным злокачественным процессом в области шеи. У этой категории пациентов проводилось комплексное лечение в несколько этапов, в том числе непосредственно хирургические вмешательства выполнены автором работы как в составе хирургической бригады, так и непосредственно самим автором диссертационного исследования.

Лично автором разработан дизайн исследования, создана база данных, собран весь материал, занесен в базу данных, проведен анализ данных, общение с пациентами, их родственниками, а также ведение пациентов,

находящихся в наблюдении до настоящего времени. Проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Автором работы выполнен анализ современной и зарубежной литературы. С участием автора созданы алгоритмы лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода в зависимости от стадии и анатомического расположения первичной опухоли.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования и главы с результатами собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 75 рисунками. Библиографический указатель включает 182 работы, из них 21 отечественная и 161 зарубежная публикации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для настоящего исследования послужили ретроспективные данные пациентов с установленным, морфологически подтвержденным злокачественным местно-распространенным процессом в области гортани, шейного отдела пищевода, трахеи. Изучены амбулаторные карты и истории болезни более 800 пациентов. Все пациенты получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ с 1986 года по 2018 года. Из них 257 человек были включены в исследуемую группу. Из них пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани pT3-4N0-3M0-1 составило 160 человек, со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода T1-4N0-3M0-1 – 97 человек

На рисунке 1 представлена схема деления на 3 группы каждой из двух анализируемых локализаций, всего представлено 6 групп каждой из локализации и конечные точки исследования.



Рисунок 1 – Дизайн исследования и описание деления на группы

Клинико-морфологическая характеристика групп пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

В группу пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани вошли 160 человек, которые были распределены следующим образом на 3 группы, по первичному виду оказания помощи, которым в плане комбинированного лечения было выполнено – **первым этапом** хирургическое вмешательство распределены в 1 группу пациентов, во 2 группе пациенты, основным лечением которых являлось химиолучевое лечение, были оперированы по показаниям; в 3 группе – основным лечением было химиотерапевтическое и только по экстренным показаниям хирургическое.

Несмотря на малочисленность и не соответствие 3 группы двум другим, все же было принято решение оставить эту группу для анализа причины проведения лекарственного лечения, оценки результатов выживаемости. В анализе данных и статистическом сравнении данных с 1 и 2 группами не участвовали. Первая и вторая группы были сопоставимы по представленным клиническим данным, данные будут представлены ниже.

Данные представленные в таблице 1: стадия, степень распространения и локализация опухоли полностью сопоставимы.

Таблица 1 – Характеристика всех групп

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст	61,8 (8,3)	65,0 (9,4)	71,5 (6,2)	0,0015
Мужской пол	68/74 (91,9%)	67/74 (90,5%)	10/12 (83,3%)	0,6426
Инвазия в хрящи гортани	38/74 (51,3%)	33/74 (44,6%)	–	0,51045
Инвазия в щитовидную железу	15/74 (20,3%)	13/74 (17,6%)	–	0,833765
Распространение на гортаноглотку	25/74 (33,8%)	22/74 (29,7%)	–	0,723981
Распространение на мягкие ткани	22/74 (29,7%)	20/74 (27,0%)	–	0,855325
Распространение на шейный отдел пищевода	14/74 (18,9%)	11/74 14,86%)	–	0,660827
Трахеопищеводный свищ	3/74 (4,1%)	–	–	–
cT3	50/74 (67,6%)	54/74 (72,3%)	3/12 (30,0%)	0,004615
cT4	24/74 (32,4%)	20/74 (27,7%)	9/12 (40,0%)	0,004615
cN0	40/74 (54,0%)	42/74 (56,7%)	5/12 (41,6%)	0,337723
cN1	16/74 (21,6%)	14/74 (18,9%)	3/12 (25,0%)	0,337723
cN2	18/74 (24,3%)	16/74 (21,6%)	2/12 (16,7%)	0,337723
cN3	–	2/74 (2,7%)	2/12 (16,7%)	0,337723
Голосовой отдел (связочный отдел)	53/74 (71,6%)	43/74 (58,1%)	5/12 (41,6%)	0,2447
Передняя комиссура гортани	2/74 (2,7%)	8/74 (10,8%)	1/12 (8,3%)	0,2447
Надголосовой отдел	11/74 (14,9%)	13/74 (17,6%)	3/12 (25,0%)	0,2447
Надгортанник	4/74 (5,4%)	8/74 (10,8%)	–	0,2447
Подголосовой отдел	2/74 (2,7%)	2/74 (2,7%)	3/12 (25,0%)	0,2447

Для выявления в дальнейшем, в исследовании потенциальных предикторов осложнений заболевания и в процессе лечения, принято решение

об анализе данных сопутствующей патологии пациентов данной группы. Произведен также анализ сопутствующих заболеваний у всей когорты пациентов (160 человек). Таким образом, распределение сопутствующих заболеваний во всех трех группах в анамнезе по наличию или отсутствию их представлены в таблице 2.

Результаты исследования в сравнении по распространенности сопутствующей патологии в 1 и 2 группе представлены в таблице 2. Нами не было обнаружено статистически значимых различий между группами лечения относительно частоты различных сопутствующих заболеваний.

Таблица 2 – Распространённость сопутствующей патологии в когорте и группах пациентов

Патология	Группа 1	Группа 2	p
Болезни периферических сосудов	12/74 (16,2%)	10/74 (13,5%)	0,817264
Болезни соединительной ткани	1/74 (1,4%)	1/74 (1,4%)	1,0
ВИЧ	–	1/74 (1,4%)	–
Гепатит	4/74 (5,4%)	1/74 (1,4%)	0,36286
Дисфагия	7/74 (9,5%)	1/74 (1,4%)	0,069129
ИБС	21/74 (28,4%)	34/74 (45,9%)	0,041229
ОИМ	9/74 (12,2%)	11/74 (14,9%)	0,809987
ОНМК	1/74 (1,4%)	4/74 (5,4%)	0,36286
СД	10/74 (13,5%)	11/74 (14,9%)	1,0
ТЭЛА	–	1/74 (1,4%)	–
ХБП	6/74 (8,1%)	1/74 (1,4%)	0,121398
ХОБЛ	32/74 (43,2%)	30/74 (40,5%)	0,876682
ХСН	32/74 (43,2%)	36/74 (48,6%)	0,620723
Заболевание ЖКТ	15/74 (20,3%)	16/74 (21,6%)	1,0

При анализе данных исследования КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (таблица 3). Нами выявлено, что статистически значимых различий не определялось, группы по распространенности опухолевого процесса по данным КТ и МРТ были

полностью сопоставимы. Чаще всего отмечалось распространение опухолевого процесса на хрящи гортани в 38 случаях (51,3%) из 74 в 1 группе хирургического лечения и в 33 (44,6%) из 74 представленных во 2 группе химиолучевого лечения. Также распространение на щитовидную железу и на мягкие ткани шеи – были полностью сопоставимы по статистическим данным.

Таблица 3 – Результаты КТ и МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием

Распространение опухолевого процесса	Группа 1	Группа 2	p
Инвазия в хрящи гортани	38/74 (51,3%)	33/74 (44,6%)	0,51045
Инвазия в щитовидную железу	15/74 (20,3%)	13/74 (17,6%)	0,833765
Распространение на гортаноглотку	25/74 (33,8%)	22/74 (29,7%)	0,723981
Распространение на мягкие ткани	22/74 (29,7%)	20/74 (27,0%)	0,855325
Распространение на шейный отдел пищевода	14/74 (18,9%)	11/74 (14,9%)	0,660827
Трахеопищеводный свищ	3/74 (4,1%)	–	–

При оценке стадии опухолевого процесса по классификации TNM, данные о стадии заболевания взяты из первичной документации пациента, ранее проведенного лечения. Все данные не удалось восстановить из представленных документов. На момент обращения у пациентов по данным МРТ и КТ, УЗИ мягких тканей шеи, результатов ФБС и ФГДС-исследований был установлен уже местно-распространенный рак гортани со стадией Т3-Т4.

При анализе данных о локализации первичной опухоли и ее гистологической принадлежности, выявлено, что чаще всего первичная опухоль располагалась в голосовом отделе в 71,6% случаях в первой хирургической группе и в 58,1% случаях во второй химиолучевой группе.

При анализе данных гистологической принадлежности первичной опухоли выявлено, плоскоклеточный ороговевающий рак в первой группе – выявлен 58 (78,4%) случаях, а плоскоклеточный неороговевающий – в 16 из 74 (21,6%) пациентов. Также по степени дифференцировки в 1 группе

пациентов – высокодифференцированный рак выявлен – 26/74 (35,1%), чаще определялся умеренно-дифференцированный – 38/74 (51,4%), во второй группе умеренно-дифференцированный рак выявлен в 40/74 (54,1%) случаях.

Выполнено сравнение данных анатомической локализации первичной опухоли с данными гистологического заключения ее, не было выявлено статистически значимой связи результатов гистологического исследования с анатомической локализацией первичной опухоли.

Средняя протяженность опухоли составила 33,1 (19,1) мм, медианная – 30,0 (20,0-45,0) мм. Медианное сужение просвета органа опухолью составило 2 (1-4) мм.

Клинико-морфологическая характеристика групп пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Группа пациентов с раком шейного отдела пищевода составила 97 человек и была распределена следующим образом по 3 группам. По первичному основному виду оказания помощи, которым в плане комбинированного лечения было выполнено – **первым этапом** хирургическое вмешательство распределены в 1 группу пациентов, во 2 группе пациенты, основным лечением которых являлось химиолучевое лечение, были оперированы по показаниям; в 3 группе – основным лечением было химиотерапевтическое и только по экстренным показаниям хирургическое. Группы по количеству человек распределены следующим образом: группа пациентов, которым выполнено на первичном этапе хирургическое лечение, далее химиотерапевтическое лечение, химиолучевое лечение – данная группа пациентов составила 48 человека – 1 группа; группа пациентов, которым проводилось на первичном этапе, как основной метод – химиолучевое, затем химиотерапевтическое лечение и оперативное вмешательство было выполнено по показаниям – 30 пациентов – 2 группа; третья группа состояла из 19 человек – им проведено химиотерапевтическое лечение – 3 группа.

В таблице 4 представлены данные о всех трех группах пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.

Таблица 4 – Характеристика пациентов всех групп со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Характеристика	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст	59,1 (8,4)	60,9 (12,4)	56,8 (11,3)	0,7752
Мужской пол	31/48 (64,6%)	20/30 (66,7%)	13/19 (68,4%)	≈1
Масса тела, кг	68,5 (15,5)	67,7 (15,6)	59,9 (12,8)	0,0394
Рост, см	169,4 (9,3)	169,3 (9,4)	169,4 (10,0)	0,9001
ИМТ, кг/м ²	23,8 (4,6)	23,4 (4,3)	20,7 (3,2)	0,0130
Глубина инвазии, мм	2,4 (3,8)	1,8 (2,3)	6,1 (3,0)	0,0149
cT3	20/48 (41,6%)	17/30 (56,6%)	11/19 (57,9%)	0,4
cT4	28/48 (58,3%)	13/30 (43,3%)	8/19 (42,1%)	0,4
cN0	5/48 (10,4%)	6/30 (20,0%)	2/19 (10,5%)	0,939986
cN1	27/48 (56,2%)	15/30 (50,0%)	9/19 (47,3%)	0,939986
cN2	13/48 (27,0%)	9/30 (30,0%)	5/19 (26,3%)	0,939986
cN3	3/48 (6,25%)	–	1/19 (5,2%)	0,939986

Произведен анализ всех представленных данных. Данные полностью сопоставимы, статистически значимых различий не имеют.

Возрастная и половая структура, а также антропометрические характеристики когорты пациентов и групп пациентов представлены в таблице 4. Нами было выявлено, что пациенты, которым проведено только химиотерапевтическое лечение имели статистически значимо меньший индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с группой 1 и группой 2 ($p=0,032$ и $0,034$, соответственно), при этом значимых различий в возрасте между группами хирургического и химиолучевого лечения выявлено не было ($p=0,969$).

При анализе данных отдельно химиотерапевтической группы выявлено, как указано ранее, что индекс массы тела у данной группы пациентов составляет 20,7, глубина инвазии опухоли 6,1 в сравнении с 1 и 2 группой. В первой группе глубина инвазии составила 2,4 мм, а во второй – 1,8 мм, что говорит о степени распространенности опухолевого процесса в 3 группе и причине лечения лекарственным способом, без операции и лучевой терапии из-за возможных рисков жизнеугрожающих осложнений.

При анализе данных наличия сопутствующей патологии, хронических заболеваний у пациентов, выявлены следующие заболевания, представленные в таблице 5.

Таблица 5 – Распространённость сопутствующей патологии в 1 и 2 группах пациентов

Патология	Группа 1	Группа 2	p
Гепатит	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
Дисфагия	48/48 (100,0%)	30/30 (100,0%)	1,0
ИБС	16/48 (33,3%)	7/30 (23,3%)	0,169496
ОИМ	3/48 (6,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
ОНМК	1/48 (2,1%)	2/30 (6,7%)	0,675269
СД	2/48 (4,2%)	2/30 (6,7%)	0,967629
ТЭЛА	1/48 (2,1%)	–	–
ХБП	1/48 (2,1%)	1/30 (3,3%)	1,0
ХОБЛ	19/48 (39,6%)	11/30 (36,7%)	0,98532
ХСН	11/48 (22,9%)	3/30 (10,0%)	0,253057
Заболевания ЖКТ	11/48 (22,9%)	6/30 (20,0%)	0,982702

В исследование по шкале ASA были включены не все пациенты, те данные, которые удалось получить из документов, представлены в анализе. В исследование вошли 79 пациентов из 97. Чаще всего в данной группе пациентов отмечено, что больше всего пациентов 69 (87,3%) из 79 (100%) включенных в анализ по шкале ASA градировались как ASA 3. Оценку ECOG статуса выполнили у всех 97 пациентов. По общему состоянию – ECOG статус-1 – установлен чаще всего – в 87 случаях (89,7%) из 97 (100%) включенных в анализ.

При анализе данных КТ и МРТ исследований, выявлено, что чаще всего определялась инвазия в трахею, гортань, что в свою очередь объясняет выбор метода лечения в 3 группе (рисунок 2).

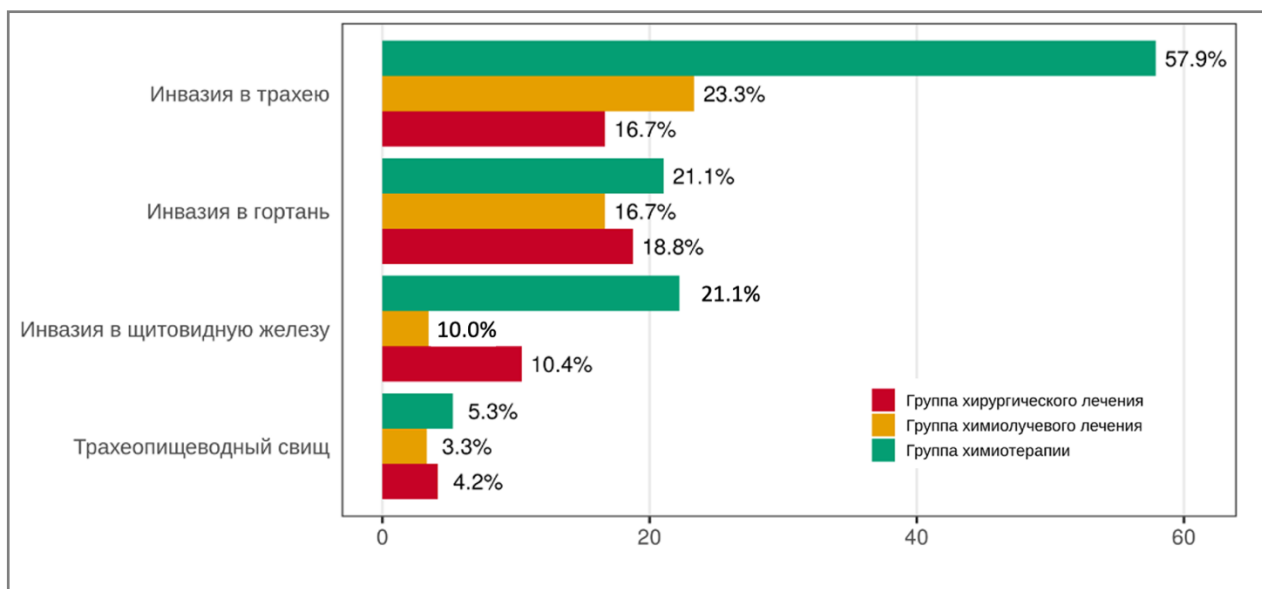


Рисунок 2 – Результаты КТ и МРТ-исследования мягких тканей шеи во всех трех группах лечения

При анализе данных выполненного эндоскопического исследования (таблица 6) выявлено, что локализация первичной опухоли располагалась от 15,5 до 20,0 см от резцов, протяженность более 62 мм, сужение просвета в среднем до 3 мм в диаметре. В данной таблице представлены по распространенности первичной опухоли.

Таблица 6 – Результаты данных эндоскопического исследования – фиброфарингоскопии

Поражение	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Локализация опухоли от резцов, см	17,2 (7,3) 18,0 (15,0-20,0)	19,5 (9,0) 20,0 (18,0-26,0)	15,5 (5,0) 17,0 (15,0-18,0)	15,4 (5,5) 16,0 (14,0-18,0)	0,0011
Объем опухоли, см ³	17,7 (44,7) 4,5 (2,0-6,0)	4,5 (0,7) 4,5 (4,2-4,8)	4,7 (5,7) 2,0 (2,0-5,0)	56,7 (88,6) 6,0 (5,5-82,5)	0,1837
Протяженность опухоли, мм	59,8 (42,0) 50,0 (40,0-70,0)	60,8 (44,4) 55,0 (40,0-70,0)	62,7 (47,4) 50,0 (36,5-69,5)	53,2 (26,9) 50,0 (39,5-60,0)	0,8452

Продолжение таблицы 6

Поражение	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Распространенность опухоли	3,5 (2,3)	2,6 (2,3)	4,0 (2,2)	4,3 (2,2)	0,0369
	4,0	1,0	4,0	4,0	
	(1,0-5,0)	(1,0-4,0)	(2,0-5,5)	(3,2-6,5)	
Сужение просвета опухолью, мм	4,7 (3,0)	4,3 (3,2)	5,6 (3,0)	3,8 (2,8)	0,1771
	5,0	5,0	5,0	3,0	
	(2,0-6,5)	(2,0-6,0)	(5,0-8,0)	(1,0-5,2)	

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов сторонних разработчиков survival 3.1-11 и survminer 0.4.6.

Описательные статистики представлены в виде абсолютных и относительных частот (процент наблюдений) для качественных переменных и среднее значение (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных.

Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна (с применением поправки Холма), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки функций выживаемости и медиан выживаемости использовался метод Каплана-Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-рантговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков (HR) с соответствующими 95% доверительными интервалами. Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$. В случае предикторов выживаемости

пациентов со злокачественной опухолью гортани и местно-распространенным раком шейного отдела пищевода в качестве ковариаты в модель включалась группа лечения (т. е. оценки независимы от группы).

Результаты лечения пациентов с местно-распространенной опухолью гортани

Представлены все три группы пациентов, методы и результаты лечения в этих группах. Ниже в таблице 7 представлены виды хирургических вмешательств, выполненные у двух сравниваемых между собой групп.

Таблица 7 – Виды хирургических вмешательств у пациентов с местно-распространённым раком гортани

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Ларингофарингоэзофагэктомия одномоментной реконструкцией дефекта	3/74 (4,0%)	–	–
Ларингофарингэктомия с одномоментной реконструкцией дефекта	8/74 (10,8%)	1/74 (1,35%)	0,039043
Ларингэктомия с резекцией глотки – 1 группа Резекция гортани/ трахеостома – 2 группа	63/74 (85,1%)	3/74 (4,0%)	<0,00001
Двухсторонняя лимфодиссекция/биопсия ЛУ	11/74 (14,8%)	4/74 (5,4%)	0,102213
Односторонняя лимфодиссекция/биопсия ЛУ	25/74 (33,8%)	40/74 (54,0%)	0,02406
Без лимфодиссекции	38/74 (51,4%)	30/74 (40,5%)	0,248257

При анализе данных хирургического вмешательства в 3 (4,0%) случаях из 74 (100%) оперированных в первой группе выполнена Ларингофарингоэзофагэктомия с одномоментной реконструкцией дефекта узким желудочным стеблем и Ларингофарингэктомия в 8 (10,8%) случаях с одномоментной реконструкцией сформированного дефекта при помощи кожно-мышечного лоскута на сосудистой ножке по представленному патенту на изобретение (№ 261082 от 11.02.2016 «Способ пластики дефекта глотки»).

Ларингэктомия выполнена в 63 (85,1%) случаях из 74 (100%) оперированных пациентов.

При описании химиотерапевтических подходов в лечении, описании схем, возникли определенные сложности в подсчете, учитывая разнородные данные, схемы различны, удалось выделить группу пациентов, у которых основной схемой лечения явилась схема: Цисплатин+ 5 фторурацил. Вышеупомянутая схема химиотерапевтического лечения проводилась в основном в первой линии и оценена применительно к 95 пациентам, те кто получал химиотерапию и включены в группу.

Данная схема проведена у 72 (75,8%) пациентов из 95 (100%) включенных в статистический анализ, те у которых были полные данные в медицинской документации. У 12 (12,6%) пациентов из 95 (100%) также была проведена аналогичная платиносодержащая схема химиотерапии, где цисплатин был заменен в данной схеме на карбоплатин, ввиду непереносимости, токсичности и сопутствующей патологии. В первой линии химиотерапии это две основные схемы химиотерапии, которые были проведены суммарно у 84 пациентов из 95 (100%) включенных в анализ пациентов. Вторую линию химиотерапии проводили у 9 (100%) пациентов в целом. Во второй линии применялась схема чаще всего с Паклитакселом в 6 (66,7%) случаях из 9 (100%) отмеченных.

Проведена оценка эффекта от проведенной химиотерапии в 79 случаях (100%). Полный регресс опухоли был получен в 44 случаях (55,7%) из 79 (100%) пациентов, частичный регресс опухоли получен у 15 (19%) пациентов из 79 (100%) исследованных и стабилизация достигнута в 1 (1,3%) случае из 79 (100%) пациентов. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 19 (24,1%) пациентов из 79 (100%) включенных в исследование.

При анализе данных 2 группы, получены следующие результаты: полный регресс опухоли после химиолучевой терапии был достигнут у 48 (64,9%) пациентов из 74 (100%) второй группы исследования, включенных в данный статистический анализ. Частичный анализ получен у 14 (18,9%) пациентов из 74 (100%) случаев, стабилизация достигнута в 12 (16,2%) случаях из 74 пациентов второй группы.

Оценка отдаленных результатов в группах у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани

В таблицах 8, 9 представлены результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Таблица 8 – Общая выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
1-летняя	77,3 [69,0-86,5]	77,8 [66,5-90,9]	78,0 [66,4-91,8]
2-летняя	65,9 [56,7-76,6]	62,2 [49,6-78,1]	70,7 [58,1-86,1]
3-летняя	57,7 [48,2-69,1]	50,5 [37,7-67,6]	65,9 [52,8-82,1]
4-летняя	53,4 [43,7-65,2]	47,1 [34,1-65,0]	62,9 [49,5-79,8]
5-летняя	48,2 [38,3-60,8]	39,3 [26,1-59,2]	59,2 [45,3-77,2]

Таблица 9 – Безрецидивная выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2
1-летняя	64,4 [55,7-74,4]	60,4 [48,5-75,1]	71,1 [59,0-85,7]
2-летняя	57,4 [48,5-67,9]	50,9 [39,1-66,3]	66,7 [54,2-82,0]
3-летняя	50,3 [41,4-61,1]	43,0 [31,5-58,8]	60,0 [47,3-76,2]
4-летняя	46,5 [37,6-57,6]	40,1 [28,6-56,4]	57,3 [44,4-73,9]
5-летняя	43,4 [34,4-54,9]	36,8 [25,1-53,8]	53,9 [40,7-71,4]

Прослежены 1-5 годовые периоды жизни пациентов. Общая выживаемость статистически значимо не отличалась между группами (группы 1 и 2) пациентов ($p=0,1076$), в то время как безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе химиолучевого лечения $p=0,035$. Медиана общей выживаемости в когорте пациентов составила 55,4 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) – 31,4 месяцев], в группе хирургического лечения – 45 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 18,3 месяцев], в группе химиолучевого лечения нижняя граница 95% доверительного интервала медианы выживаемости составила 44,6 месяцев.

Медиана безрецидивной выживаемости в когорте пациентов составила 37,2 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 23,5 месяцев], в группе хирургического лечения – 25,3 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,2 месяцев], в группе химиолучевого лечения нижняя граница 95% доверительного интервала медианы безрецидивной выживаемости составила 31,4 месяцев.

Также произведен анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Мужской пол	2,83 [0,68-11,71]	0,1519	1,63 [0,59-4,53]	0,3451
cT (AJCC) 3	1,55 [0,37-6,46]	0,5484	1,46 [0,47-4,59]	0,5152
cT (AJCC) 4	2,80 [0,65-12,05]	0,1676	2,44 [0,75-7,94]	0,1396
cN (AJCC) 2	3,13 [1,48-6,62]	0,0029	1,96 [1,02-3,77]	0,0432
cN (AJCC) 3	3,32 [1,51-7,30]	0,0029	2,23 [1,13-4,43]	0,0216
cMAJCC 1	1,40 [0,10-19,00]	0,8001	1,63 [0,32-8,35]	0,5604
СД	1,02 [0,43-2,44]	0,9665	1,20 [0,58-2,48]	0,6212
ОИМ	1,89 [0,79-4,53]	0,1510	2,18 [1,00-4,74]	0,0496
ОНМК	1,08 [0,13-8,71]	0,9427	0,86 [0,11-6,73]	0,8883
ИБС	0,97 [0,47-2,01]	0,9274	1,09 [0,60-1,98]	0,7772
Гепатит	1,81 [0,55-5,98]	0,3274	1,41 [0,34-5,83]	0,6349
ХОБЛ	1,16 [0,63-2,14]	0,6444	1,07 [0,63-1,84]	0,7956
Заболевание ЖКТ	2,39 [1,19-4,81]	0,0145	2,84 [1,54-5,24]	0,0009
ХСН	0,75 [0,40-1,41]	0,3677	0,75 [0,44-1,28]	0,2903
Болезни соединительной ткани	0,00 [0,00-Inf]	0,9961	0,00 [0,00-Inf]	0,9958
ХБП	1,52 [0,45-5,08]	0,4981	1,11 [0,34-3,65]	0,8602
Болезни периферических сосудов	0,73 [0,32-1,64]	0,4437	0,76 [0,36-1,61]	0,4782
Дисфагия	1,08 [0,32-3,62]	0,8955	1,26 [0,49-3,26]	0,6340
Инвазия в хрящи гортани	5,04 [2,35-10,81]	<0,0001	3,49 [1,86-6,56]	0,0001

Продолжение таблицы 10

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Распространение на шейный отдел пищевода	1,41 [0,60-3,31]	0,4297	1,59 [0,80-3,17]	0,1898
Распространение на гортаноглотку	1,86 [0,99-3,51]	0,0545	1,76 [1,01-3,07]	0,0450
Инвазия в щитовидную железу	3,05 [1,16-8,07]	0,0244	3,38 [1,48-7,72]	0,0039
Распространение на мягкие ткани	2,00 [0,97-4,11]	0,0596	1,66 [0,89-3,11]	0,1124

Таким образом, установлено, что распространенность опухолевого процесса в лимфатических узлах (сN 2-3), наличие заболеваний ЖКТ, инвазия в хрящи гортани, распространение опухолевого процесса на гортаноглотку и инвазия в щитовидную железу были статистически значимо ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью независимо от получаемого лечения.

Результаты лечения рака шейного отдела пищевода

В таблице 11 представлены данные о хирургическом лечении и его результатах у пациентов данной группы как первичной опухоли, так и операции на регионарном лимфатическом аппарате.

Таблица 11 – Виды хирургического лечения

Показатель		Группа 1 Хирургическая группа пациентов
Тип операции	не было	–
	палиативная	2/48 (4,2%)
	радикальная	46/48 (95,8%)

Продолжение таблицы 11

Показатель		Группа 1 Хирургическая группа пациентов
Операция лимфатические узлы	не было	1/48 (2,1%)
	биопсия	1/48 (2,1%)
	двухзональная лимфаденэктомия	15/48 (31,2%)
	ФФИ слева	1/48 (2,1%)
	ФФИ справа	1/48 (2,1%)
	ФФИ с обеих сторон	5/48 (10,4%)
Операции на первичном очаге		Всего пациентов 48
Ларингофарингоэзофагэктомия с различными видами реконструкции дефекта		40/48 (83,3%)
Транстрахеальная резекция пищевода		8/48 (16,6%)
	узкий желудочный стебель	42/48 (87,5%)
	широкий желудочный стебель	1/48 (2,1%)
	тонкая кишка	5/48 (10,4%)
	трубчатая гастростома	7/48 (14,6%)
	Всего	48 (100%)

Часть пациентов ввиду отсутствия своевременной нутритивной поддержки не могли начать лечение из-за слабости общего состояния, они не были включены в исследование. Из 48 (100%) оперированных пациентов по поводу рака шейного отдела пищевода 1 группы – паллиативной операции подвергались 2 (4,2%) пациента, поскольку любой другой вид лечения был невозможен из-за ряда причин и противопоказаний. Радикально прооперированы 46 (95,8%) пациентов. В выше представленной таблице 11, указаны хирургические вмешательства, на которые получены патенты на изобретение. Так, например, транстрахеальная резекция пищевода (Патент на изобретение № 2480162 от 27.04.2013 г. «Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов») выполнена у в 16,6% случаев, что позволило у 8 пациентов сохранить гортаноглотку. У 7 (14,6%) пациентов выполнена подготовительная операция для создания коллатералей желудочно-

сальниковой артерии и улучшения кровоснабжения планируемого желудочного трансплантата (приоритетная справка на патент на изобретение регистрационный № 2022106160 от 11.03.2022 «Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки»).

При оценке эффекта от проведенной ХЛТ установлено, что у 30 пациентов, после суммарно-очаговой дозы 40 Грей (Гр) и 2 циклов синхронной ХТ при оценке эффекта от проведенного лечения полный регресс был получен в 9 (30,0%) случаях, частичный регресс опухоли в 5 (16,6%) случаях и стабилизация достигнута в 13 (43,3%) случаях, прогрессирование было отмечено в 3 случаях (10,0%). В третьей группе оценивался результат ХТ. В третьей группе в 4 (21,1%) случаях из 19 установлен частичный ответ на лечение, в 6 из 19 (31,6%) – стабилизация, 9 из 19 (47,4%) – прогрессирование опухолевого процесса.

Следующий метод лечения, который был оценен у пациентов – это брахитерапия (БТ). Всего проведено сеансов БТ во второй и третьей группе у 10 пациентов, тем пациентам, у которых имелось распространение опухолевого процесса с шейного на верхнегрудной отдел пищевода. Полный клинический регресс опухоли в процессе лечения получен у 7 пациентов из 8 подвергавшихся БТ и у одного пациента – частичный регресс опухоли – 2 группы. У одного пациента 3 группы, получившего брахитерапию, в результате был получен полный регресс опухоли.

Отдаленные результаты лечения рака шейного отдела пищевода

В данном исследовании проведен анализ отдаленных результатов лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода. В таблицах 12, 13 представлены результаты анализа общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Выявлено, что общая выживаемость пациентов статистически значимо не отличалась между группами пациентов ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость значимо отличалась и была ниже в группе химиотерапевтического лечения $p=0,0156$.

Медиана общей выживаемости в когорте пациентов составила 18,7 месяцев: в группе хирургического лечения – 39,1 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,1 месяцев]; в группе химиолучевого лечения – 23,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 9,2 месяцев]; в группе химиотерапевтического лечения – 8,9 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,3 месяцев].

Как видно из таблиц 12, 13, общая и безрецидивная выживаемость в группе химиотерапевтического лечения прослежена в течение трех лет, а в первых двух группах – возможность оценки пятилетней выживаемости.

Таблица 12 – Общая выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1-летняя	57,8 [46,8-71,4]	60,9 [46,3-80,1]	67,3 [48,8-92,7]	34,6 [15,8-75,7]
2-летняя	46,1 [35,2-60,4]	54,5 [39,8-74,6]	44,9 [26,9-74,9]	26,0 [9,9-68,2]
3-летняя	44,3 [33,4-58,7]	51,0 [36,4-71,7]	44,9 [26,9-74,9]	26,0 [9,9-68,2]
4-летняя	40,5 [29,8-55,1]	47,6 [33,1-68,6]	44,9 [26,9-74,9]	–
5-летняя	35,6 [24,9-50,8]	40,0 [25,8-62,0]	44,9 [26,9-74,9]	–

Медиана безрецидивной выживаемости в когорте пациентов составила 19 месяцев [95% ДИ: 6,6-77,9]: в группе хирургического лечения – 19 месяцев [95% ДИ: 6,6-77,9 месяцев]; в группе химиолучевого лечения – 11,5 месяцев [нижняя граница 95% доверительного интервала – 3,7 месяцев]; в группе химиотерапевтического лечения – 3,4 месяцев [95% ДИ: 2,2-37,1 месяцев].

Таблица 13 – Безрецидивная выживаемость пациентов

Период	Все пациенты	Группа 1	Группа 2	Группа 3
1-летняя	45,6 [35,2-59,1]	52,9 [38,6-72,7]	50,0 [32,3-77,5]	21,4 [7,9-58,4]
2-летняя	33,8 [24,3-47,2]	44,1 [30,2-64,4]	30,0 [15,4-58,6]	14,3 [4,0-51,5]
3-летняя	32,4 [22,9-45,6]	44,1 [30,2-64,4]	25,0 [11,7-53,4]	14,3 [4,0-51,5]
4-летняя	27,6 [18,7-40,7]	41,2 [27,6-61,5]	25,0 [11,7-53,4]	–
5-летняя	24,0 [15,6-37,1]	34,6 [21,6-55,3]	25,0 [11,7-53,4]	–

Общая выживаемость пациентов статистически значимо не отличалась между группами пациентов ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость значимо отличалась и была ниже в 3 группе химиотерапевтического лечения ($p=0,0156$).

Выполнен анализ полученных данных потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования. В таблице 14 представлены результаты анализа потенциальных предикторов риска смерти и прогрессирования пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода.

Таблица 14 – Результаты анализа потенциальных предикторов общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода

Переменная	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	HR [95% ДИ]	p	HR [95% ДИ]	p
Мужской пол	1,04 [0,53-2,04]	0,9023	1,02 [0,56-1,86]	0,9381
cMAJCC 1	1,26 [0,38-4,15]	0,7019	1,62 [0,62-4,22]	0,3203
СД	0,78 [0,18-3,33]	0,7396	0,49 [0,12-2,05]	0,3258
ОИМ	1,92 [0,73-5,05]	0,1835	1,67 [0,65-4,29]	0,2896
ОНМК	0,81 [0,11-6,17]	0,8417	0,44 [0,06-3,32]	0,4292
ИБС	2,10 [1,10-4,00]	0,0236	1,61 [0,91-2,84]	0,0991
Гепатит	1,05 [0,25-4,42]	0,9448	0,75 [0,18-3,12]	0,6930
ХОБЛ	0,98 [0,53-1,81]	0,9612	0,81 [0,47-1,39]	0,4408
Заболевание ЖКТ	0,19 [0,05-0,80]	0,0240	0,40 [0,16-1,03]	0,0565
ХСН	1,17 [0,52-2,64]	0,7031	0,91 [0,43-1,91]	0,7975
ХБП	0,88 [0,12-6,49]	0,8997	0,71 [0,10-5,21]	0,7376
Инвазия в гортань	1,03 [0,42-2,49]	0,9495	1,37 [0,69-2,72]	0,3678
Трахеопищеводный свищ	0,22 [0,03-1,69]	0,1462	0,34 [0,08-1,43]	0,1398
Инвазия в трахею	1,04 [0,46-2,32]	0,9275	1,19 [0,61-2,34]	0,6051
Инвазия в щитовидную железу	1,13 [0,43-2,97]	0,8108	1,56 [0,69-3,50]	0,2839

Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта было статистически значимо ассоциировано с более высокой общей и безрецидивной

выживаемостью независимо от получаемого лечения, при сравнении всех групп. Анализируя причину связи выживаемости с заболеваниями ЖКТ, можно предположить, что данная сопутствующая патология предполагает местный эндоскопический контроль и соответственно более раннее выявление злокачественной опухоли. Также в процессе лечения, постоянное наблюдение и противоязвенная терапия позволяет не прерывать основное противоопухолевое лечение, тем самым можно получить полный местный контроль на злокачественным процессом в области шейного отдела пищевода.

Наличие ИБС было статистически значимо ассоциировано с меньшей общей выживаемостью независимо от получаемого лечения. Данная сопутствующая патология не позволяет провести полный объем необходимого лечения платиносодержащими препаратами в полных дозах, выполняется редукция химиопрепаратов, замена одного препарата на другой, возможен перерыв в лечении, а это в свою очередь, приводит к неполному ответу на проведенное лечение, соответственно к прогрессированию опухолевого процесса. Этим и обусловлена меньшая общая выживаемость пациентов.

Осложнения лечения группы пациентов с шейным отделом пищевода

Проведена оценка послеоперационных осложнений в зависимости от доступа хирургического вмешательства (таблица 15). При открытом способе хирургического вмешательства (торакотомия и лапаротомия N23) – в 13/23(56,5%) случаях отмечены послеоперационные осложнения. Несостоятельность в 7/23 (30,4%) случая, пневмония выявлена в 6/23 (26,1%) случаев. Во второй группе миниторакотомическом, лапароскопическом доступе отмечены осложнения в 7/25 (28,0%) случаях. У 4/25 (16,0%) пациентов отмечена несостоятельность анастомоза, в 3/25 (12,0%) выявлена пневмония в послеоперационном периоде. Объем кровопотери отмечен значительно меньше при миниинвазивном доступе. Данный доступ показал в практике свое явное преимущество, особенно в более быстрой реабилитации пациентов.

Таблица 15 – Результаты анализа потенциальных предикторов развития послеоперационных осложнений

Переменная	Послеоперационные осложнения	Пневмония	Несостоятельность анастомоза	Свищи
Ларингофаринго-эзофагэктомия с одномоментной реконструкцией	2,42 (0,83; 6,95) p=0,0990	1,03 (0,15; 4,58) p=0,9723	2,70 (0,64; 10,20) p=0,1482	–
Кровопотеря	1,01 (1,00; 1,01) p=0,0010	1,01 (1,00; 1,01) p=0,0017	1,00 (1,00; 1,00) p=0,1160	1,00 (1,00; 1,01) p=0,1720
Продолжительность операции	1,00 (1,00; 1,01) p=0,0043	1,00 (1,00; 1,01) p=0,0131	1,00 (1,00; 1,01) p=0,1607	1,00 (1,00; 1,01) p=0,2054

При оценке данных показателей потенциальных факторов риска послеоперационных осложнений (ОШ получены с помощью однофакторных логистических регрессионных моделей) было выявлено, что сам объем реконструктивной операции не был ассоциирован с послеоперационными осложнениями, оказалось, что продолжительность операции и объем кровопотери были статистически значимо ассоциированы с развитием послеоперационных осложнений.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ И ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Учитывая сложную группу пациентов с раком шейного отдела пищевода, большое количество осложнений до начала лечения, в процессе лечения и после лечения, а также отсутствие четких рекомендаций по лечению рака шейного отдела пищевода было принято решение о формировании лечебного алгоритма в лечении данной группы пациентов. Вид хирургического вмешательства основан на анатомо-топографическом расположении первичной опухоли относительно уровня необходимого края резекции относительно нижнего края перстневидного хряща. Это вид вмешательства позволит сохранить весь органокomплекс – гортаноглотку.

Нами был сформирован план лечения в зависимости от топографического нахождения первичной опухоли и уровня необходимого для резекции: менее 2 см от уровня перстневидного хряща и более 2 см. Все это было решено с учетом проведенной работы в анатомическом корпусе, с данными литературы и анатомических особенностей гортани и гортаноглотки, количества выполненных хирургических вмешательств в области местно-распространенного рака гортани и шейного отдела пищевода и статистического анализа полученных осложнений. Самое важное в этом то, что выполнить органосохраняющую операцию в плане сохранения гортани возможно только лишь в том случае, если уровень предполагаемой край резекции шейного отдела пищевода располагается ниже перстневидного хряща от его нижнего края на 2 см.

Разработаны алгоритмы ведения и лечения пациентов со стадией **cT1-2N0M0** и **cT1-2N0M0** и **cT3-4N1M0** рака шейного отдела пищевода, в зависимости от расположения первичной опухоли относительно уровня перстневидного хряща и с учетом стадии заболевания (рисунки 3, 4).

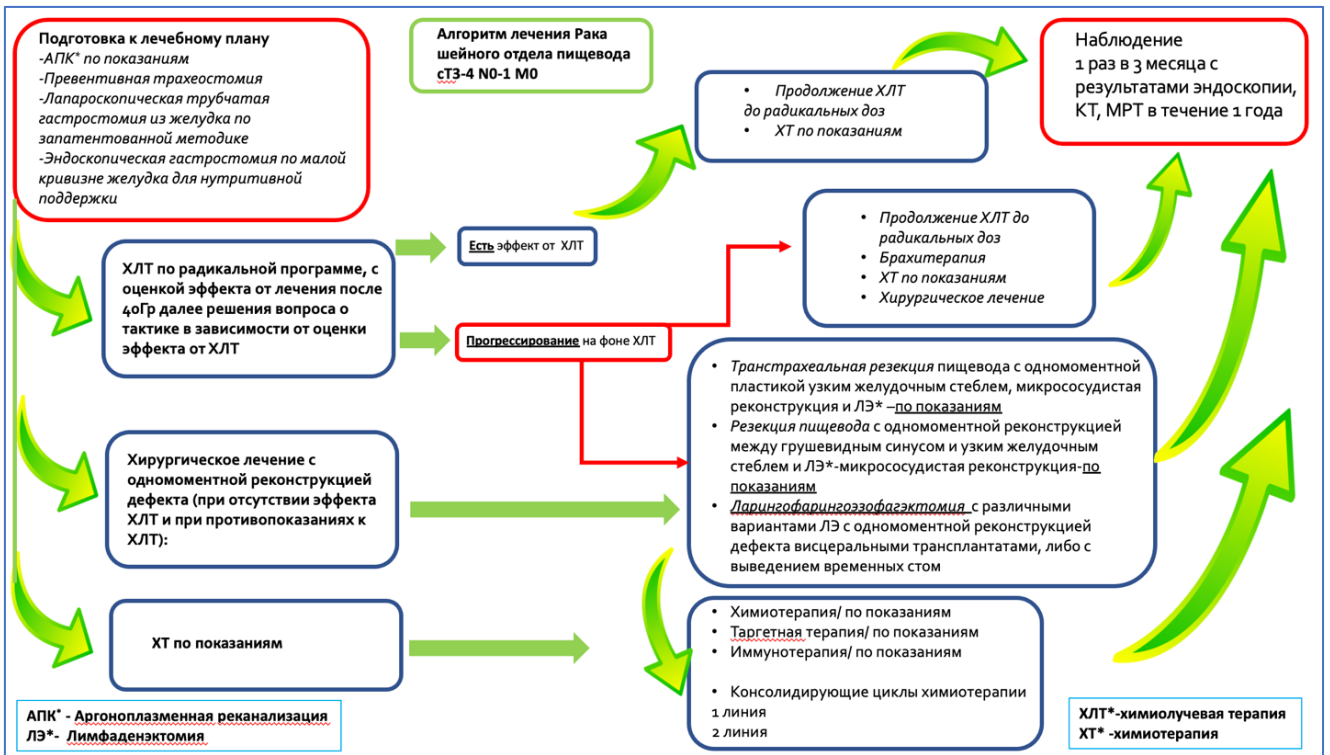


Рисунок 3 – Схема ведения и лечения пациента с раком шейного отдела пищевода cT3-4N0-1M0

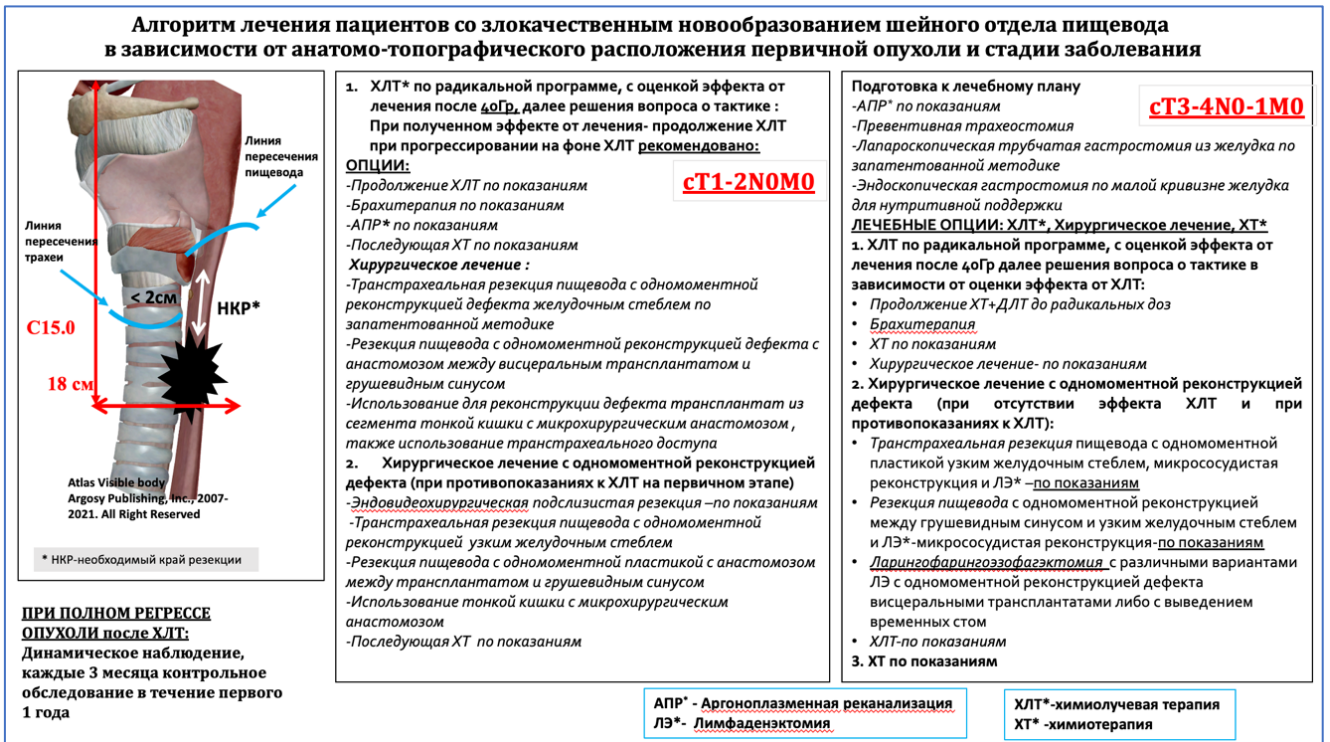


Рисунок 4 – Алгоритм лечения пациентов с раком шейного отдела пищевода

Важной опцией в данном алгоритме является новый метод хирургического вмешательства, который позволяет выполнить органосохраняющую радикальную операцию. Данный вид вмешательства выполняется при отсутствии возможности сформировать анастомоз между висцеральным трансплантатом и оставшимся участком верхнего отдела пищевода в области глоточного кольца, предполагается пересечение трахеи и появляется возможность сформировать анастомоз между оставшейся верхней частью пищевода и трансплантатом с сохранением гортаноглотки, на эту методику был получен патент на изобретение № 2480162. Данный анастомоз можно сформировать путем отведения в сторону гортаноглотки с сохранением ее и возвратных нервов и формированием за гортаноглоткой – анастомоза между глоточным кольцом и предполагаемым висцеральным трансплантатом.

ВЫВОДЫ

1. В группе с местно-распространенным раком гортани при сравнении хирургического метода лечения, химиолучевого и химиотерапевтического, общая выживаемость статистически значимо не отличалась ($p=0,1076$), в то время как безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе химиолучевого лечения 53,9 [40,7-71,4] против 36,8 [25,1-53,8] хирургической группы $p=0,035$. Принимая во внимание органосохраняющий характер химиолучевой терапии, она может рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению.
2. Проведенный анализ послеоперационных осложнений показал статистически значимую взаимосвязь послеоперационных осложнений и пневмонии ОШ=1,01 [1,00; 1,01] ($p=0,0017$) с длительностью оперативного вмешательства ОШ=1,00 [1,00; 1,01] ($p=0,0043$) и объемом кровопотери ОШ=1,01[1,00; 1,01] ($p=0,0010$). Внедрение миниинвазивных вмешательств в хирургическую практику лечения злокачественных опухолей шейного отдела пищевода позволило снизить длительность оперативного вмешательства, объем травматизации и кровопотерю, тем самым снизить число осложнений.

3. При анализе эффективности хирургического, химиолучевого и химиотерапевтического лечения пациентов с злокачественной опухолью шейного отдела пищевода в трех группах, установлено, что общая выживаемость, в указанных группах больных, статистически значимо не отличалась ($p=0,1891$), в то время как безрецидивная выживаемость была достоверно ниже у пациентов, получавших только химиотерапевтическое лечение 14,3% ($p=0,0156$). Учитывая данные сравнения общей выживаемости в группах хирургического и химиолучевого лечения, несмотря на осложнения от химиолучевого лечения, данный метод представляется оправданным, учитывая органосохраняющий эффект, следовательно является предпочтительным в лечении данной категории пациентов.
4. В результате проведенного многофакторного анализа данных всех трех групп пациентов с местно-распространенным раком гортани, установлены прогностические факторы, предикторы общей и безрецидивной выживаемости. такие как распространенность опухолевого процесса в лимфатических узлах (сN 2-3), ОШ 3,13 [1,48-6,62] $p=0,0029$, наличие язвенной болезни 2,39 [1,19-4,81] ($p=0,0009$), инвазия в хрящи гортани ОШ 5,04 [2,35-10,81] ($<0,0001$), распространение опухолевого процесса на гортаноглотку ОШ 1,86 [0,99-3,51] ($p=0,0545$) и инвазия в щитовидную железу ОШ 3,05 [1,16-8,07] ($p=0,0244$), при сравнении этих данных в трех группах установлено, что все эти факторы были статистически значимо ассоциированы с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью независимо от получаемого лечения.
5. Принимая во внимание различный ответ на химиолучевую терапию, в зависимости от оценки эффекта на промежуточном этапе химиолучевой терапии нами был разработан алгоритм лечения пациентом со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода. Разработанный и внедренный алгоритм комплексного подхода в лечении пациентов с раком шейного отдела пищевода с учетом его топографо-анатомического расположения, относительно перстневидного хряща позволяет рассматривать химиолучевую терапию (общая выживаемость достоверно

выше, 44,% [26,9-74,9] $p=0,035$) как приоритетный способ лечения пациентов с данной патологией, после оценки эффекта от химиолучевой терапии на 40 Гр, при отсутствии эффекта возможно выполнение органосохраняющего объема хирургического вмешательства, путем транстрахеальной резекции пищевода и формированием пищеводапроводного анастомоза после пересечения трахеи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании плана лечения у пациентов с местно-распространенной злокачественной опухолью гортани, необходимо учитывать коморбидность. Относительно имеющихся данных, возможно прогнозировать дальнейшее течение болезни у пациентов, соответственно принять решение о том или ином методе лечения как первый в плане: химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, хирургическое лечение.
2. У пациентов с местно-распространенным раком гортани, шейного отдела пищевода, до начала лечения необходимо устанавливать эндоскопическую гастростомию в случае дисфагии 3 и 4 степени, для полноценного питания в процессе химиолучевого лечения с целью исключения возможного вынужденного перерыва в лечении.
3. При формировании плана лечения у пациентов с местно-распространенным раком шейного отдела пищевода, необходимо учитывать возможное хирургическое лечение по удалению органокомплекса, учитывая степень распространения опухолевого процесса и необходимостью в последующем реконструктивной операции с использованием висцеральных лоскутов, в частности желудочного трансплантата. В данном случае необходимо выполнять трубчатую гастростомию, по предложенному способу, для развития внутриорганных коллатералей в сформированном трансплантате-желудке, с целью получения кровоснабжаемого трансплантата в последующем планировании операции. В свою очередь, предлагаемый нами новый способ позволит значительно снизить риски несостоятельности орогастральных анастомозов.

4. У пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода до начала химиолучевого лечения необходимо формировать привентивную трахеостому, в случае поражения голосового аппарата, сдавления опухолью просвета трахеи из вне, с целью обеспечения полноценного дыхания и исключения осложнений в процессе химиолучевого лечения. Выполнение трахеостомии в процессе химиолучевого лечения сопряжено с высокими рисками интраоперационных осложнений.
5. В процессе химиолучевой терапии необходимо проводить сопутствующую терапию: антибактериальную, антимикробную, противогрибковую терапию с учетом выполненных посевов на микрофлору, учитывая сопровождающимися оральными мукозитами, и тяжелым состоянием пациентов.
6. Обеспечивать нутритивной поддержкой в процессе химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком гортани и шейного отдела пищевода и после нее, что дает возможность исключить перерывы в химиолучевом лечении, которые могут возникнуть без сопроводительного лечения и привести к прогрессированию опухолевого процесса.
7. При выполнении хирургического этапа лечения рака шейного отдела пищевода, необходимо учитывать анатомо-топографические особенности расположения первичной опухоли, исходя из предложенного алгоритма выполнения доступа. Необходимо использовать метод транстрахеальной резекции шейного отдела пищевода, с формированием двух анастомозов – межтрахеального и гастрофарингеального в случае расположения первичной опухоли пищевода на расстоянии менее 2 см от уровня нижнего края перстневидного хряща.
8. Использование миниинвазивных технологий в хирургии позволяет уменьшить травматичность операции, обеспечить быструю реабилитацию и снизить риски послеоперационных осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе анализа полученных данных о статусе коморбидности пациентов со злокачественной опухолью шейного отдела пищевода и местнораспространенной злокачественной опухолью гортани, выявлены возможности определения показаний к проведению органосохраняющего вида лечения-химиолучевого, либо выполнению хирургического лечения, что в свою очередь, позволит в дальнейшем определять группу пациентов, которым показаны данные виды вмешательств. Перспективным направлением являются созданные алгоритмы и усовершенствованные методы лечения шейного отдела пищевода, которые позволили определить показания к выполнению хирургического лечения, исходя из анатомо-топографического расположения первичной опухоли. В дальнейшем данные алгоритмы могут быть усовершенствованы и использованы в определении плана лечения у данной категории пациентов, а сопроводительная терапия позволит снизить количество осложнений.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Левченко, Е.В. Опыт использования внутрипросветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода / Е.В. Левченко, С.Ю. Дворецкий, С.В. Канаев, А.М. Щербаков, А.С. Барчук, Е.И. Тюреева, **З.А.-Г. Раджабова**, А.И. Семенова, И.В. Комаров, А.А. Аванесян // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 2-2. – С. 53-57.
2. Левченко, Е.В. Опыт использования индукционной химиолучевой терапии со среднедозной брахитерапией при хирургическом лечении рака пищевода / Е.В. Левченко, С.Ю. Дворецкий, С.В. Канаев, А.М. Щербаков, А.С. Барчук, Д.Е. Мацко, Е.И. Тюреева, **З.А.-Г. Раджабова**, А.И. Семенова, А.Е. Карелов, И.В. Горохов, И.В. Комаров, А.А. Аванесян, Е.А. Хохлова // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 260-264.
3. Карачун, А.М. Первый опыт миниинвазивных вмешательств в хирургии рака пищевода / А.М. Карачун, Е.В. Левченко,

- Ю.В. Пелипась, С.Ю. Дворецкий, З.А. Раджабова, Е.А. Петрова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 642-644.
4. Дворецкий, С.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты использования внутрисветной брахитерапии в комплексном лечении рака пищевода / С.Ю. Дворецкий, А.М. Щербаков, С.В. Канаев, Е.И. Тюреева, З.А-Г. Раджабова, И.В. Комаров, А.А. Аванесян, А.И. Семенова, Н.В. Хандогин, Ю.М. Ивашкин, Е.В. Левченко // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 493-496.
 5. Левченко, Е.В. Минимальная инвазивная эзофагэктомия / Е.В. Левченко, Н.В. Хандогин, А.М. Карачун, А.М. Щербаков, С.Ю. Дворецкий, З.А-Г. Раджабова, И.В. Комаров, Ю.М. Ивашкин, М.В. Армашева, А.С. Барчук, И.В. Горохов // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 376-380.
 6. Раджабова, З.А. Анализ результатов комбинированного лечения пациентов с верифицированным раком шейного отдела пищевода и гортаноглотки с применением хирургического лечения с одномоментной пластикой дефекта / З.А. Раджабова, Е.В. Левченко, И.В. Дунаевский, Л.В. Горохов, М.А. Котов, Н.В. Хандогин, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, М.М. Гиршович, Е.И. Тюреева, Е.В. Ткаченко, О.И. Пономарева // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 11-14.
 7. Раджабова, З.А. Анализ результатов комбинированного лечения пациентов шейного отдела пищевода и гортаноглотки / З.А. Раджабова, Е.В. Левченко, Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, И.В. Дунаевский, М.А. Котов, Н.В. Хандогин, С.С. Артемьев, О.О. Лопушанская, М.П. Лисовская, Н.И. Мартынова // Белые Ночи – 2016 : II Петербургский онкологический форум. Сборник тезисов, 22-24 июня 2016 г. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 287-288.
 8. Раджабова, З.А. Реконструктивно-пластические операции у пациентов со злокачественными новообразованиями языка, слизистой дна полости рта, виды пластики / З.А. Раджабова, М.А. Котов,

- Д.А. Ракитина, Р.А. Нажмудинов, И.В. Дунаевский // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 320-323.
9. Самсонов, Р.Б. Эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи: терапевтические перспективы / Р.Б. Самсонов, З.А. Раджабова, Ю.В. Чебуркин, В.А. Ключе, Е.В. Ткаченко, А.В. Малек // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 35-44.
10. Новик, А.В. Опухоли головы и шеи / А.В. Новик, М.А. Бланк, О.А. Бланк, З.А. Раджабова // Фармакотерапия опухолей / под ред. А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. – Санкт-Петербург: АНО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 156-164.
11. Раджабова, З.А.-Г. Распространенный рак гортани: обзор литературы / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.А. Эберт, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 97-107.
12. Раджабова, З.А.-Г. Хирургическое лечение гортаноглотки: обзор литературы / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 35-42.
13. Загоруйко, В.А. Перспективы применения иммунотерапии при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи / В.А. Загоруйко, Т.Ю. Семиглазова, З.А.Г. Раджабова, Е.В. Ткаченко, Г.М. Телетаева, Д.Х. Латипова, А.И. Семенова, В.В. Семиглазов, Л.В. Филатова, С.А. Проценко // Фарматека. – 2020. – Т. 7, №7. – С. 34-40.
14. Раджабова, З.А.-Г. Иммуноterapia при местно-распространенном, рецидивном и метастатическом раке головы и шеи: последние достижения и будущие направления / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, А.С. Митрофанов, З.С. Бекашева, Е.В. Левченко // Медицинский алфавит. – 2020. – № 20. – С. 68-77.
15. Раджабова, З.А.-Г. Анализ результатов хирургического лечения и химиолучевой терапии с оценкой прогностических факторов при

- местно-распространенном раке гортани / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Костромина, В.В. Клименко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 29–34.
16. Раджабова, З.А.-Г. Клинический случай лечения пациента с зернистоклеточной опухолью гортани (опухолью Абрикосова) / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.А. Раджабова, О.И. Пономарева, А.С. Артемьева, В.А. Кушнарв // Опухоли головы и шеи. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 104-108.
17. Раджабова, З.А. Оральные мукозиты как осложнение противоопухолевого лечения у пациентов с местно-распространённым раком головы и шеи: обзор литературы / З.А. Раджабова, М.А. Котов, О.А. Середя, У.А. Дадашева, А.В. Пудина, Г.А. Чиж // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 606-613.
18. Раджабова, З.А.-Г. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения, химиолучевой терапии и химиотерапии с оценкой прогностических факторов при раке шейного отдела пищевода / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, М.М. Гиршович, О.И. Пономарева, Е.В. Ткаченко, А.С. Митрофанов, М.А. Раджабова, Е.В. Левченко // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 649-654.
19. Раджабова, З.А. Частота и факторы риска хирургических осложнений у пациентов с местнораспространенным раком шейного отдела пищевода / З.А.-Г. Раджабова, М.А. Котов, Е.В. Левченко // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 37. – С. 37-40.
20. Семиглазова, Т.Ю. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов / Т.Ю. Семиглазова, Н.П. Бемяк, Л.Ю. Владимирова, А.Л. Корниецкая, И.А. Королева, М.Н. Нечаева, З.А. Раджабова, Г.М. Телетаева, Е.В. Ткаченко // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. 2 часть. Поддерживающая терапия в онкологии. – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 224-232.

Патенты на изобретения, полученные по теме диссертации:

1. Патент № 2480162 Российская Федерация. Способ пластики пищевода при раке верхнегрудного и шейного отделов : № 2012103872 : заявл. 03.02.2012 : опубл. 27.04.2013 / Левченко Е. В., Вагнер Р.И., Барчук А.С., Раджабова З.А.-Г., Дворецкий С.Ю., Горохов Л. В., Левченко Н.Е.
2. Патент № 2610828 Российская Федерация. Способ пластики дефекта глотки: № 2016104725 : заявл. 11.02.2016 : опубл. 15.02.2017 / Раджабова З.А.-Г., Ракитина Д.А., Нажмудинов Р.А., Дунаевский И.В., Котов М.А.
3. Приоритетная справка на патент на изобретение, Российская Федерация. Способ комбинированного лечения местно-распространенных злокачественных опухолей шейного отдела пищевода и гортаноглотки : № 2022106160 : заявл. 09.03.2022 / Левченко Е.В., Раджабова З.А.-Г., Хандогин Н.В., Левченко Н.Е., Рычагов К.Ю., Юрин Р.И., Котов М.А., Раджабова М.А.

Учебные пособия:

1. Инновационные технологии в диагностике и лечении опухолей головы и шеи: учебно-методическое пособие для профессорско-преподавательского состава и обучающихся в системе дополнительного профессионального образования / А.М. Беляев, З.А. Раджабова, М.В. Рогачев, М.А. Котов. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 56 с.
2. Радикальная шейная лимфодиссекция с интраоперационным нейромониторингом: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / З.А. Раджабова, А.С. Митрофанов, Р.А. Нажмудинов, М.А. Котов, С.С. Артемьев, Д.А. Синякина, М.В. Рогачев, А.М. Беляев. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 48 с. – ISBN 978-5-6045023-8-9.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ	– Брахитерапия
Гр	– Грей
ДИ	– Доверительный интервал
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
КТ	– Компьютерная томография
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
ОШ	– Отношение шансов
ХЛТ	– Химиолучевая терапия
ХТ	– Химиотерапия
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФБС	– Фибробронхоскопия
ФГДС	– Фарингогастродуоденоскопия
AJCC	– Американский объединенный комитет по раку
ASA	– Американское общество анестезиологов
RUSSCO	– Российское общество клинической онкологии