

# **ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПИЩЕВОДА**

*Под общей редакцией чл.-корр. РАМН,  
проф. Ю.С.Мардынского,  
докт. мед. наук М.Ю.Валькова*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2008

УДК 615.849:616-006.6/611.32

ББК 53.6

Л87

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**Авторы:** М.Ю.Вальков, Ю.С.Мардынский, А.Г.Золотков, Г.Т.Кудрявцева, И.А.Гулидов, С.М.Асахин, И.Б.Носов

**Рецензенты:** докт. мед. наук, профессор **С.И.Ткачев**, руководитель отдела лучевой терапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН; докт. мед. наук, профессор **Г.А.Паньшин**, руководитель отдела лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии Росмедтехнологий

Л87

**Лучевая терапия в лечении неоперабельного местно-распространенного рака пищевода** / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.С.Мардынского, докт. мед. наук М.Ю.Валькова. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 160 с. : ил.

ISBN 5-98322-461-1

В монографии изложены и обобщены современные подходы к лучевому лечению больных местно-распространенным неоперабельным раком пищевода. Проанализированы результаты применения различных способов дозо-временной, физической и химической модификации облучения в условиях Медицинского радиологического научного центра РАМН и областного клинического онкологического диспансера г. Архангельска. Проведен анализ частоты и тяжести побочных эффектов облучения. Даны рекомендации по паллиативному эндоскопическому пособию больным с прогрессирующей дисфагией.

Для онкологов, лучевых терапевтов, врачей других специальностей, аспирантов и студентов медицинских вузов.

УДК 615.849:616-006.6/611.32

ББК 53.6

ISBN 5-98322-461-1

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2008

*Посвящается памяти первого президента  
Российской ассоциации радиационных  
онкологов, заслуженного деятеля науки РФ,  
профессора Генриха Витальевича Голдобенко*

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика рака пищевода</b> .....	9
1.1 Эпидемиология рака пищевода .....	9
1.2 Топографическая анатомия и физиология пищевода.....	14
1.3 Особенности прогрессирования и клиническая картина рака пищевода.....	17
1.4 Клиническая классификация рака пищевода .....	19
1.5 Морфологическая классификация рака пищевода... ..	22
<b>Глава 2. Современные методические подходы к стадированию рака пищевода и планирование лучевой терапии</b> .....	24
2.1 Принципы стадирования рака пищевода .....	24
2.2 Планирование лучевой терапии больным раком пищевода.....	30
<b>Глава 3. Современный опыт применения лучевой терапии в лечении местно-распространенного неоперабельного рака пищевода (обзор литературы)</b> .....	38
3.1 Традиционная лучевая терапия .....	40
3.2 Методы лекарственной и физической модификации лучевой терапии.....	45
3.3 Нетрадиционные режимы фракционирования.....	55
3.3.1 Модификации фракционирования в лучевой терапии (радиобиологические предпосылки) .....	55
3.3.2 Нетрадиционная лучевая терапия при неоперабельном местно-распространенном раке пищевода.....	60
<b>Глава 4. Пространственно-временная оптимизация лучевой терапии</b> .....	65
4.1 Режим традиционного фракционирования дозы.....	69
4.2 Расщепленный курс лучевой терапии .....	77
4.3 Разнофракционный курс лучевой терапии .....	79
4.4 Результаты лучевой терапии с использованием режимов мультифракционирования.....	86
4.4.1 Ускоренное гиперфракционирование по схеме УГФ 1,3.....	86

---

4.4.2	Ускоренное гиперфракционирование УГФ 1,5 .....	94
4.4.3	Ускоренное гиперфракционирование УГФ 1,7 .....	102
4.4.4	Позднее ускоренное фракционирование .....	109
<b>Глава 5.</b>	<b>Химиомодификация лучевой терапии .....</b>	<b>115</b>
5.1	Модификация лучевой терапии метронидазолом...	115
5.2	Химиолучевая терапия .....	122
<b>Глава 6.</b>	<b>Побочные эффекты лучевой терапии рака пищевода .....</b>	<b>128</b>
6.1	Острые лучевые реакции .....	128
6.2	Поздние лучевые повреждения и их влияние на прогноз .....	132
<b>Глава 7.</b>	<b>Эндоскопическая реканализация и стентирование в коррекции обструктивного синдрома у больных РП.....</b>	<b>136</b>
<b>Заключение</b>	.....	<b>143</b>
<b>Литература</b>	.....	<b>151</b>

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

Рак пищевода (РП) — одна из самых загадочных по характеру распространения и эпидемиологии злокачественных опухолей. Никакая другая разновидность рака не характеризуется таким значительным размахом показателей заболеваемости (более чем в 40 раз) в различных точках мира, как эта. Наиболее низкая заболеваемость РП отмечена в Израиле — 1,0 на 100 тыс. населения; наиболее высокая — в Китае — 42,1 на 100 тыс. (Huang G.J., Wu Y.K. et al., 1984). Отдельные районы (китайский Тибет, побережье Каспия в Иране) характеризуются крайне высокой заболеваемостью, достигающей 120 случаев на 100 тыс. населения (Liu T., 1991). Размах показателя заболеваемости РП в России тоже достаточно велик: от 1,7 в Республике Хакасия до 10,3 случаев на 100 тыс. населения в республике Алтай. В 2005 г. усредненный стандартизованный показатель заболеваемости РП в России составил 5,0 на 100 тыс. — 8,2 и 2,2 у мужчин и женщин соответственно (Чиссов В.И. и др., 2007). РП в Архангельской области встречается значительно чаще — показатель заболеваемости в 2005 г. составил 14,5 на 100 тыс. для мужчин и 3,5 на 100 тыс. для женщин.

Несмотря на некоторое снижение уровня заболеваемости РП в России и во всем мире, эта злокачественная опухоль является предметом постоянного внимания онкологов, в первую очередь, в связи с высокой летальностью: стандартизованные показатели смертности практически не отличаются от показателей заболеваемости. В 2005 г. этот показатель в среднем по России составил 4,7 на 100 тыс. населения. Индекс накопления больных РП за последние десятилетия вырос незначительно и в настоящее время составляет 1,5; показатель смертности на первом году после выявления опухоли — 63,2%. Эти показатели характеризуют РП как *самую* неблагоприятную по прогнозу среди злокачественных опухолей основных локализаций (Чиссов В.И. и др., 2007).

В структуре всех злокачественных опухолей РП занимает 6-е место, среди опухолей желудочно-кишечного тракта — 3-е после рака желудка и рака прямой кишки. Мужчины заболевают чаще женщин в 5–10 раз. Лица старше 70 лет составляют около 40%, пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет (Янкин А.В., 2003).

Методом выбора в лечении РП считается хирургический. Не обсуждая справедливость этой точки зрения (до настоящего времени не проведено ни одного рандомизированного исследования по сравнительной

оценке эффективности хирургического и консервативного лечения, основным компонентом которого является лучевая терапия), заметим, что кандидатами для радикальной резекции опухоли становится лишь небольшая часть вновь выявленных больных. Так, по данным блестящего хирурга и видного ученого Б. Е. Петерсона, доля радикально прооперированных больных РП составляла 3,9%. При пересчете на число больных, принятых на лечение, оказалось, что хирургическое лечение получили только 11,1% (Петерсон Б. Е., 1976). Спустя 30 лет, по мере совершенствования хирургической техники, анестезиологического пособия, эта доля увеличилась до 39,2% из числа закончивших лечение, которых в 2005 г. было только 27,8%, что в «сухом остатке» дает 10,8% (Чиссов В. И. и соавт., 2007). Но все же более половины больных местнораспространенным РП остаются неоперабельными.

Причина неоперабельности состоит не только в наличии тяжелых сопутствующих заболеваний у части больных, особенно пожилого возраста. К моменту обращения у большинства из них имеется уже распространенный опухолевый процесс. РП развивается скрыто: нет, пожалуй, ни одного симптома заболевания, проявляющегося на ранней стадии развития опухоли. Поэтому доля больных с относительно ранними, 1–2 стадиями РП не превышает 20%.

Наиболее распространенным и эффективным методом консервативного лечения неоперабельного местно-распространенного РП является лучевая терапия (ЛТ), которая в традиционном, классическом варианте не обеспечивает приемлемых результатов. «Радикальная» суммарная доза 60 Гр, подведенная ежедневными фракциями 2 Гр за 6–7 недель, обеспечивает полную регрессию опухоли у 25–40% больных, а облегчение акта глотания – у большинства из них. Эффект этот кратковременный, более года живут менее половины, а более 5 лет – 0–7% больных. Причиной смерти большинства пациентов является местное прогрессирование опухоли, значительно реже – отдаленные метастазы и их сочетание с локальным рецидивом. Такое положение вещей заставляет искать новые, более эффективные методы лечения, в первую очередь направленные на усиление местного противоопухолевого действия.

В представляемой вашему вниманию работе даны основные сведения об эпидемиологии, натуральной истории РП, содержатся клиническая и морфологическая классификация РП, сведения о современных подходах к диагностике и стадированию этой злокачественной опухоли. Основное место в книге уделено анализу эффективности различных способов модификации ЛТ, как основного метода лечения неоперабельного РП. Рассмотрены варианты сочетания ЛТ с химиотерапией, локальной гипертермией, электрон-акцепторными соединениями. Мы полагаем, что наиболее мощным рычагом усиления эффективности консервативного лечения РП остается нетрадиционное фракционирование, чему посвящен специальный раздел монографии.

Мы глубоко убеждены в том, что лечение больных этим тяжелым заболеванием должно быть основано на гуманных принципах, оно должно обеспечить достойное качество жизни на максимально продолжительный срок. Сознавая, что противоопухолевая эффективность и токсичность лечения находятся в неразрывной диалектической связи и что усиление первой грозит неизбежным увеличением второй, еще один раздел мы посвятили анализу частоты и тяжести побочных эффектов, на основе которого сделали предложения по расширению терапевтического интервала.

К сожалению, высоко демократичная по показаниям сравнительно с хирургическим методом, ЛТ может быть, тем не менее, применена далеко не к каждому больному РП. Выбор тактики паллиативного и симптоматического лечения этих пациентов труден. В специальном разделе мы предлагаем вашему вниманию собственный опыт ведения таких больных с использованием эндоскопического пособия.

Авторы выражают надежду, что эта книга будет полезна как практикующим онкологам, так и студентам-медикам.



# Глава 1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ПИЩЕВОДА

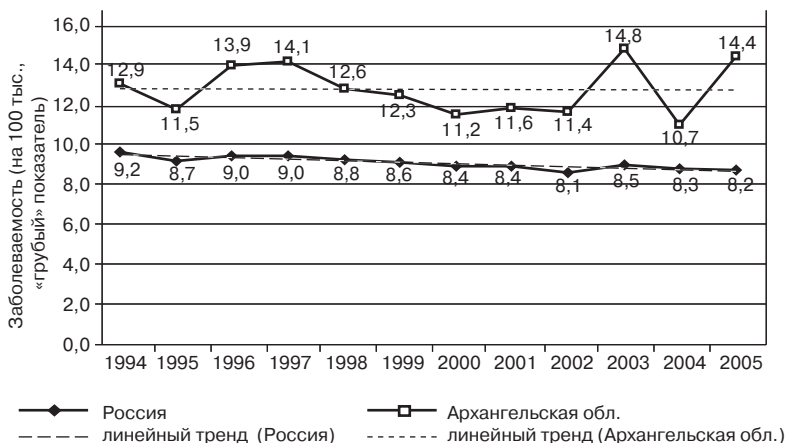
## 1.1. Эпидемиология рака пищевода

Для РП, как ни для какой другой злокачественной опухоли, характерен очень большой разброс показателей заболеваемости: максимальный ее уровень зарегистрирован в китайской провинции Ненан на Тибете и прикаспийских районах Ирана – 110–120 случаев на 100 тыс. населения (Liu T., 1991). В то же время в географически близких соответственно Вьетнаме и Израиле этот показатель колеблется в пределах 1,7–2,2 на 100 тыс. Размах показателя заболеваемости РП в России тоже достаточно велик: от 1,7 в Республике Хакасия до 10,3 случаев на 100 тыс. населения в Республике Алтай.

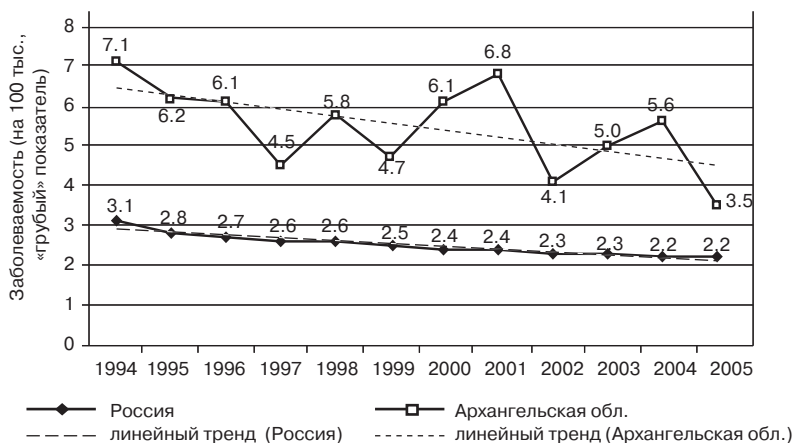
В течение нескольких десятилетий заболеваемость РП постоянно снижается (в течение последнего десятилетия – в среднем на 1,3% в год). В 2005 г. усредненный стандартизованный показатель заболеваемости РП в России составил 5,0 на 100 тыс. (Чиссов В.И. и др., 2007). РП в Архангельской области встречается значительно чаще, хотя общая тенденция снижения заболеваемости РП коснулась и этого региона (рис. 1.1);



**Рис. 1.1.** Динамика «грубых» показателей заболеваемости РП в Российской Федерации и Архангельской области в 1994–2005 г. с линейными трендами. Заболеваемость в Архангельской области стабильно выше общероссийской, тенденция к ее снижению на Севере менее выражена, чем в целом по России (линия тренда более пологая).



**Рис. 1.2.** Динамика «грубых» показателей заболеваемости РП лиц мужского пола в Российской Федерации и Архангельской области в 1994–2005 гг. с линейными трендами. Заболеваемость в Архангельской области выше общероссийской и не имеет тенденции к снижению. Тенденция к снижению заболеваемости РП в РФ выражена слабо.



**Рис. 1.3.** Динамика «грубых» показателей заболеваемости РП лиц женского пола в Российской Федерации и Архангельской области в 1994–2005 гг. с линейными трендами. Заболеваемость в Архангельской области существенно выше общероссийской, но снижается более высокими темпами, чем в среднем в РФ.

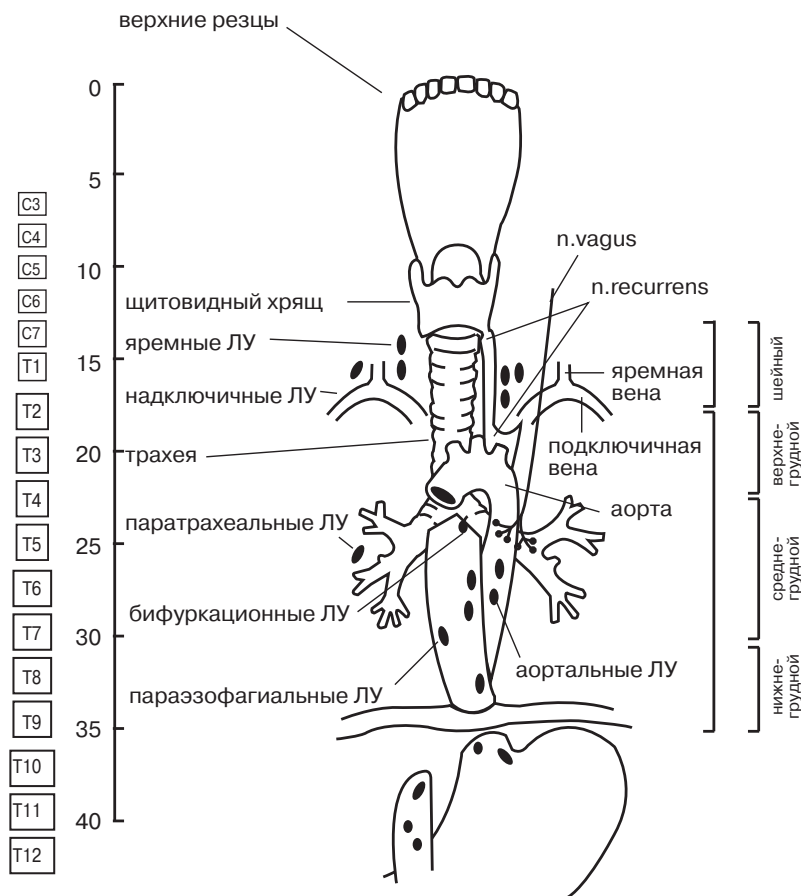
показатель заболеваемости в 2005 г. составил 14,5 на 100 тыс. для мужчин и 3,5 на 100 тыс. для женщин. Важно отметить, что заболеваемость РП у мужчин в Северном регионе при анализе динамики этого показателя за последние годы в настоящее время не имеет тенденции к снижению (рис. 1.2). В то же время заболеваемость РП у женщин снижается более высокими темпами, чем у мужчин (рис. 1.3).



**Рис. 1.4.** Динамика «грубых» показателей заболеваемости и смертности населения России от РП и соотношения этих показателей в период с 1994-го по 2005 г. Видно, что снижение показателя смертности в основном обусловлено снижением заболеваемости РП. В то же время накопление контингентов в результате успешного лечения практически не происходит (отношение заболеваемости и смертности 1,04–1,20).



**Рис. 1.5.** Динамика «грубых» показателей заболеваемости и смертности населения Архангельской области от РП и соотношения этих показателей в период с 1994-го по 2005 г. Очевидна схожая с общероссийской тенденция снижения показателя смертности в основном за счет снижения заболеваемости. Колебания отношения показателей заболеваемости и смертности примерно соответствуют общероссийским: от 0,99 до 1,28.



**Рис. 1.6.** Анатомия пищевода. Согласно классификации AJCC (The American Joint Committee on Cancer) и TNM, в пищеводе различают шейный и внутригрудной отделы. Последний разделен на верхне-, средне- и нижнегрудной сегменты.

*отдел.* Ниже VI грудного позвонка справа пищевод покрыт медиастинальной плеврой, а слева покрыт плеврой только в его конечной части, спереди – перикардом; справа до V грудного позвонка пищевод сопровождается грудной проток.

Брюшная часть (*pars abdominalis*) пищевода короткая (2 см) и соединяется с кардиальной частью желудка, где имеется пищеводно-кардиальный сфинктер. В этой части пищевод покрыт брюшиной по бокам и спереди. Передняя и правая поверхности соприкасаются с печенью, слева – со сводом желудка, а иногда с верхним полюсом селезенки.

### ***Слои стенки пищевода***

1. Слизистая оболочка пищевода покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, который легко слущивается и восстанавливается. Эпителий расположен на хорошо развитой собственной рыхлой соединительнотканной пластинке. Подслизистая основа толстая и рыхлая, содержит развитые венозное, артериальное, лимфатическое и нервное сплетения.
2. Мышечная оболочка в верхней трети пищевода состоит из поперечнополосатых волокон, а остальная часть образована гладкими мышцами. Мышца состоит из двух слоев: внутреннего – циркулярного и наружного – продольного. Внутренний кольцевой слой формирует три незначительных утолщения, играющие роль сфинктеров. Верхний сфинктер находится напротив перстневидного хряща гортани, нижний – перед соединением с желудком, средний – на уровне бифуркации трахеи. Главной особенностью циркулярных пучков этих отделов является не столько их утолщение, сколько способность длительно сокращаться на этом участке, что обеспечивается особенностью иннервации.
3. Адвентиция – наружная соединительнотканная оболочка, в которой залегают нервное и венозное сплетения пищевода. Покрывает шейный и грудной отделы; брюшной отдел покрыт висцеральным листком брюшины. В окружности пищевода имеется слой рыхлой клетчатки. В местах прилегания к трахее между ней и пищеводом располагается большое количество соединительнотканых перемычек.

### ***Сужения пищевода***

Одна из теорий, объясняющих развитие РП и отнюдь не утративших свое значение, – механическая. Согласно этой теории, опухоль возникает в местах физиологических сужений пищевода, наиболее часто подвергающихся травматизации, на участках, где более долго задерживается пища. Выделяют пять сужений:

- 1) у начала пищевода, соответственно верхнему сфинктеру;
- 2) при пересечении пищевода с дугой аорты;
- 3) при пересечении с левым бронхом;
- 4) при прохождении пищевода через диафрагмальное отверстие;
- 5) пищеводно-кардиальное сужение, соответствующее нижнему сфинктеру.

***Кровоснабжение*** пищевода осуществляется ветвями нижней щитовидной артерии и грудного отдела аорты, а также из диафрагмальной и левой желудочной артерии. Отток крови происходит по пищеводным венам в нижние щитовидные вены, в непарную и полунепарную вены. В нижних отделах пищевода венозная сеть сообщается с системой воротной вены. ***Иннервация*** пищевода осуществляется ветвями блуждающих и симпатических нервов.

### 1.3. Особенности прогрессирования и клиническая картина рака пищевода

Плоскоклеточный РП характеризуется экстенсивным местным ростом и быстрой лимфогенной диссеминацией. При этом отмечается некоторая этапность развития опухоли: отдаленные метастазы формируются, как правило, у больных РП с высокой локальной и регионарной распространенностью. Поскольку пищевод не имеет серозной оболочки, прямая инвазия на рядом расположенные анатомические структуры происходит очень рано, сравнительно с опухолями других физиологических трубок (рак желудка, ободочной и, частично, прямой кишки) (Казанский В.И., 1973; Березов Ю.Е., 1979; Pearson J.G., Leroux B.T., 1974).

По той же причине, в условиях отсутствия серозной преграды при распространении опухоли за пределы стенки пищевода в средостении, могут развиваться трахео- или бронхо-эзофагеальные свищи. Такое прямое распространение чаще всего сопровождается катастрофическими, смертельными осложнениями, такими как медиастинит, массивное кровотечение или эмпиема плевры.

Лимфогенное метастазирование в силу особенностей строения стенки пищевода происходит часто. По результатам вскрытий, поражение лимфатических узлов отмечается у 59–70% умерших от РП (Рындин В.Д., Джуманазаров М.С., 1980; Akiyama H. et al., 1981). Лимфатическая система пищевода состоит из сети сосудов, образующих многочисленные соединения вдоль пищевода и «вертикально» связывающих слои пищевода друг с другом. Это причина быстрого распространения опухоли по длине органа и формирования лимфогенных метастазов не только в непосредственной близости от первичного очага, но и в некоторых случаях на расстоянии 8–12 см от него (Пугачев А.Д., 1984; Dormans E., 1939). Согласно последней клинической классификации РП, метастазы в надключичные лимфатические узлы при опухолях, локализованных внутри грудной клетки, отнесены к разряду отдаленных, они могут быть выявлены у 15% больных (Sannohe Y. et al., 1981).

Отдаленное метастазирование в изолированном варианте происходит сравнительно нечасто: по данным Е.С. Киселевой и Е.С. Зиминой (1996), такое случается у 5% больных, получивших радикальное лечение, однако сочетание отдаленных метастазов с другими формами прогрессирования – локального и регионарного – обнаруживают у 25–52% больных (Aisner J. et al., 1983; Anderson L.L., Lad T.E., 1982). При этом отдаленные метастазы могут возникать в любом органе, но наиболее частыми их локализациями являются легкие, печень, надпочечники, плевра.

Клиническая картина РП формируется симптомами, характеризующими локальное, регионарное и отдаленное распространение опухоли. Ранних симптомов РП не существует. Наш анализ клинической картины РП, основанный на опыте диагностики и лечения 723 больных, подтверждает это. I стадия РП, выявленная у 41 (5,7%) больных, не сопровождалась какой бы то ни было симптоматикой ни у одного из больных. При

Таблица 1.1

**Сроки между появлением первых симптомов РП и обращением больных за помощью**

Длительность заболевания	п	%
до 3 мес.	170	24,9
3–6 мес.	406	59,5
7–9 мес.	67	9,8
10 мес. и более	40	5,8
Всего	683	100,0

этом изучение длительности анамнеза выявило, что сроки от появления первых симптомов заболевания до обращения больных в онкологические учреждения колебались в пределах от 1,5 до 18 мес. (табл. 1.1).

В среднем первичная симптоматика имела длительность 4,3 мес. Причинами позднего обращения было не только безответственное отношение больных к своему здоровью, но и врачебные ошибки – несвоевременная диагностика, длительное обследование и неадекватное лечение у терапевтов, невропатологов, других врачей.

Изучение клинических симптомов заболевания показало, что первым симптомом проявления болезни у 98,5% больных (673 человека) была дисфагия. Выделяют 4 степени дисфагии по классификации В.С.Рогачевой (1980):

- I степень – нарушение проходимости пищевода или застревание в нем плотной пищи (хлеб, мясо);
- II степень – нарушение проходимости полужидкой пищи;
- III степень – нарушение проходимости жидкой пищи;
- IV степень – полная дисфагия – полная непроходимость пищи по пищеводу.

По нашим данным, только у 129 (17,9%) пациентов выявлена I степень дисфагии. У остальных 594 (82,1%) пациентов дисфагия была выраженной. Из них у 556 (76,9%) больных отмечалась дисфагия II и III степени, у 38 (5,2%) – дисфагия IV степени (полная непроходимость). Этот симптом очень важен с прогностической точки зрения, многие исследователи считают дисфагию признаком запущенности заболевания (Козлова А.В., 1973; Gungemann, 1953).

Как дисфагия, так и другие симптомы заболевания были выражены или встречались чаще при обращении пациентов в более поздние сроки – после 6 мес. Наряду с дисфагией одним из основных симптомов заболевания были боли различной локализации (за грудиной, в области пищевода, в межлопаточной области) и характера (возникшие во время приема пищи или постоянные).

Подытоживая наши наблюдения характера развертывания клинической картины на большой популяции больных, можно заключить, что основными симптомами местного распространения являются:

- дисфагия разной степени выраженности — у 713 (98,6%) больных;
- боли разного характера и локализации — у 420 (58,1%) пациентов;
- общая слабость — у 568 (78,6%) больных.

Дефицит массы тела, связанный с прогрессированием заболевания, отмечен у 591 (81,8%) пациента. Из них потеря веса до 2 кг наблюдалась у 42 (5,8%) больных, 2–5 кг — у 252 (34,9%), от 5 до 10 кг — у 330 (45,7%), более 10 кг — у 98 (13,6%). Кроме того, рвота, варьировавшаяся по своей интенсивности и вызванная длительной задержкой пищи в пищеводе, была выявлена у 372 (51,4%); запоры — у большинства: 658 (91,0%) пациентов.

Поздними симптомами заболевания, согласно нашему опыту, являются:

- кашель, возникающий во время приема пищи (признак, указывающий на формирование трахео- или бронхо-эзофагеального свища), — выявлен у 87 (12,1%) больных;
- осиплость голоса, связанная с поражением n. recurrens, — у 59 (8,1%);
- гиперсаливация, связанная с раздражением n. vagus, — у 82 (11,3%).

Частота проявления и степень выраженности клинических симптомов РП находятся в прямой зависимости от длительности заболевания. Так, по нашим данным, при I степени дисфагии длительность заболевания равна в среднем 4,1 мес., при II степени — 4,5 мес., при III степени — 5,2 мес., при IV степени дисфагии — 5,6 мес.

Можно заключить, что РП является скрыто, подспудно текущим хроническим заболеванием, при котором практически нет «ранних» симптомов. Первые, наиболее часто встречающиеся симптомы — дисфагия и/или боли при глотании — как правило, являются отражением высокой распространенности опухоли в органе, поражением большей части его окружности. Эти симптомы прогрессируют довольно медленно, долго не привлекая внимания, и это служит причиной позднего обращения больных за помощью: в большинстве случаев это приводит к тому, что лечение начинают через несколько месяцев после их появления. Поэтому радикальное хирургическое лечение впоследствии можно провести только 10–15% больных, а ЛТ может быть применена в 20–45% случаев.

## 1.4. Клиническая классификация рака пищевода

В настоящее время при стадировании РП придерживаются классификации TNM Международного противоракового союза 6 пересмотра (1998 г.).

### (ICD-O C15) Правила классификации

Классификация применима только для рака. Необходимо гистологическое подтверждение диагноза и определение принадлежности опухоли к определенному гистологическому типу.



При оценке Т-, N- и М-категорий используются следующие методы:

- Т-категории* — физикальный осмотр, методы визуализации, эндоскопия, включая бронхоскопию и/или хирургическое исследование
- N-категории* — физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование
- М-категории* — физикальный осмотр, методы визуализации и/или хирургическое исследование

### **Анатомические области и части**

- 1) Шейный отдел пищевода (С 15.0): распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (надгрудинная вырезка), дистально — около 18 см от верхних резцов.
- 2) Внутригрудной отдел пищевода:
  - а) верхняя грудная часть (С 15.3). Распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, дистально — около 24 см от верхних резцов;
  - б) средняя грудная часть (С 15.4) — проксимальная половина пищевода между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соустьем, дистально — около 32 см от верхних резцов;
  - в) нижняя грудная часть (С 15.5) — дистальная половина пищевода между бифуркацией трахеи и пищеводно-желудочным соустьем, включает также абдоминальный отдел, дистально — около 40 см от верхних резцов.

### **Регионарные лимфатические узлы**

Регионарными лимфатическими узлами шейного отдела пищевода являются шейные лимфатические узлы, включая надключичные; для внутригрудного отдела пищевода регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы средостения, перигастральные, исключая чревные лимфатические узлы.

### **TNM Клиническая классификация**

**T** — *первичная опухоль*

T<sub>x</sub> — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T<sub>0</sub> — первичная опухоль не определяется

T<sub>is</sub> — преинвазивная карцинома (*carcinoma in situ*)

T<sub>1</sub> — опухоль инфильтрирует стенку пищевода до подслизистого слоя

T<sub>2</sub> — опухоль инфильтрирует стенку пищевода до мышечного слоя

T<sub>3</sub> — опухоль инфильтрирует стенку пищевода до адвентиции

T<sub>4</sub> — опухоль распространяется на соседние структуры

**N** – *регионарные лимфатические узлы*

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N0 – нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

**M** – *отдаленные метастазы*

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов

M1 – имеются отдаленные метастазы

*Для опухолей нижнегрудного отдела пищевода*

M1a – метастазы в чревных лимфатических узлах

M1b – другие отдаленные метастазы

*Для опухолей верхнегрудного отдела пищевода*

M1a – метастазы в шейных лимфатических узлах

M1b – другие отдаленные метастазы

*Для опухолей среднегрудного отдела пищевода*

M1a – не определено

M1b – поражение нерегионарных лимфатических узлов и другие отдаленные метастазы

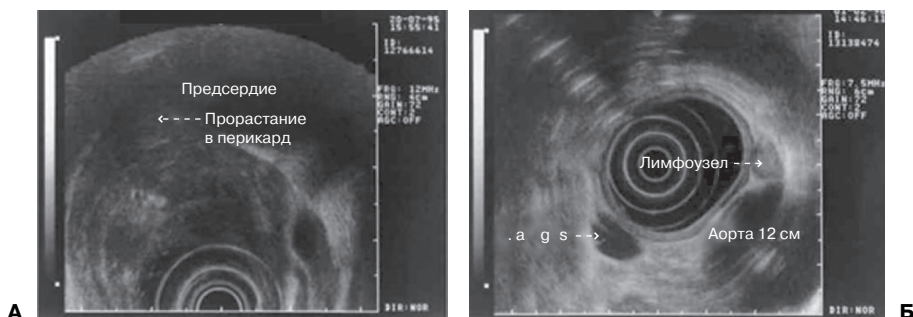
**pTNM Патологоанатомическая классификация**

pT, pN, pM категории соответствуют T, N и M категориям.

**pN0** При гистологическом анализе материала медиастинальной лимфаденэктомии исследуется не менее 6 узлов. При меньшем количестве исследуемых лимфатических узлов в случае отсутствия их метастатического поражения также выставляется pN0.

**Группировка по стадиям**

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IIА	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Стадия IIВ	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Стадия III	T3	N1	M0
	T4	любая N	M0
Стадия IV	любая T	любая N	M1
Стадия IVA	любая T	любая N	M1a
Стадия IVB	любая T	любая N	M1b



**Рис 2.1.** Внутрипросветная ультрасонография (endoluminal ultrasound, EUS). Метод позволяет с достаточно высокой достоверностью оценивать локальное и регионарное распространение РП. А – локальное распространение опухоли пищевода на перикард; Б – признаки метастатического поражения параэзофагеального лимфатического узла.

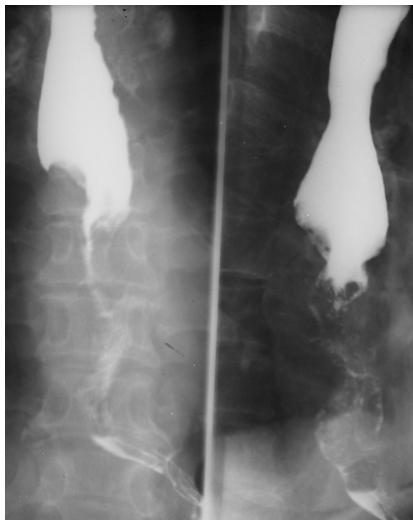
инвазии опухоли с помощью внутрипросветного ультразвукового датчика (рис. 2.1) (Botet J.F., 1991; Brugge W.R., 1997).

Процедура эта также имеет большое значение в определении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. В настоящее время большинство диагностических ультразвуковых комплексов оснащено устройствами для тонкоигольной биопсии, что позволяет цитологически подтверждать диагност. Но использование этого метода диагностики не всегда возможно, поскольку для проведения эндоскопического УЗИ необходим достаточный просвет пищевода в области опухолевого роста. Важно также и то, что на достоверность результатов исследования средствами эндоскопического УЗИ оказывает влияние степень подготовленности и опыт персонала. Заключение разных специалистов, даже работающих в одном центре, могут существенно различаться (Тю Л.Т. et al., 1994). К тому же далеко не каждый онкологический центр в России располагает аппаратурой для внутрипросветного УЗИ.

Тем не менее, при определении степени распространения опухоли в пищеводе необходимо опираться на объективные, легко поддающиеся измерению и контролю факторы. Такими факторами при планировании консервативного лечения, по нашему убеждению, должны оставаться протяженность опухоли по длиннику пищевода, степень поражения стенок по диаметру органа, а также степень инвазии опухоли при помощи РКТ. Это объективные, легко измеряемые признаки распространения опухоли, которые, кроме того, достаточно просто использовать для оценки степени регрессии опухоли в процессе ЛТ либо другого метода консервативного лечения.

Определение клинической стадии РП, особенно при необходимости разграничения между Т2 и Т3, можно осуществлять при помощи ранее действовавших отечественной четырехстадийной классификации (Петерсон Б.Е. и др., 1979) и классификации TNM 3-й версии, модифицированной Б.Е.Петерсоном и соавт. Учитывая трудности достоверного

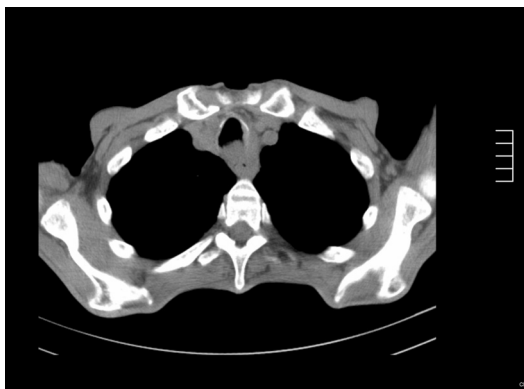
**Рис. 2.2.** Рентгенограммы пищевода с контрастированием бариевой взвесью: видна циркулярная опухоль нижней трети пищевода (поражен ретрокардиальный отдел) протяженностью 8 см.



вания и РКТ. С помощью метода фиброэзофагоскопии устанавливают высоту верхнего края опухоли, характер ее роста, заинтересованность стенок пищевода, по возможности — протяженность. Фиброэзофагоскопия завершается биопсией опухоли с последующим патогистологическим ее исследованием либо взятием материала на цитологическое исследование. Протяженность новообразования по длине пищевода, распространение опухоли по окружности, размер просвета чаще оценивают с помощью классического рентгенологического метода (рис. 2.2). Исследование начинают с рентгеноскопии с целью определения места и степени сужения. Рентгенография применяется в дальнейшем для детального изучения области поражения.

Важно не забывать сочетать рентгенологическое исследование пищевода с рентгеноскопией желудка с целью исключения распространения опухоли пищевода на желудок или самостоятельной опухоли желудка (такое сочетание встречается в 2–10% случаев). РКТ проводят в основном с целью диагностики прорастания опухоли стенки пищевода и ее распространения на соседние органы (см. рис. 2.3). При местнораспространенных опухолях, локализующихся в верхних сегментах пищевода, для исключения прорастания в трахею и главные бронхи проводят фибробронхоскопию.

Стадирование по критерию N проводят в основном средствами РКТ (см. рис. 2.4) и внутрисветного УЗИ (см. рис. 2.1, Б). Достоверным поражение регионарных лимфатических узлов (N1) принято считать, если их диаметр превышает 1 см. В других случаях клинический диагноз включает символ Nx. При опухолях, расположенных в верхних сегментах пищевода, исследованию подлежат надключичные (N1) и



**Рис. 2.3.** На томограмме определяются признаки прорастания опухоли в трахею.

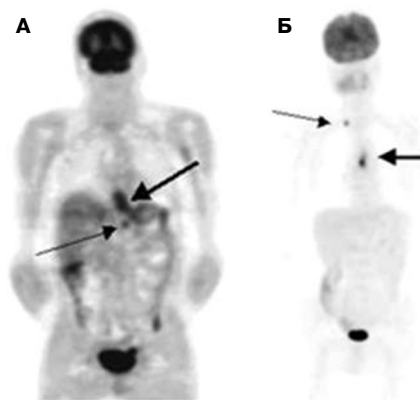


**Рис. 2.4.** РКТ используется в диагностике регионарного распространения РП. На срезе – опухоль пищевода, инфильтрирующая заднюю стенку, имеются признаки метастатического поражения бифуркационного лимфатического узла – увеличение до 1,3 см.

шейные ( $M_{\text{lym}}$ ) лимфатические узлы. Для подтверждения метастатического поражения этих узлов проводят УЗИ и при необходимости – тонкоигольную аспирационную пункцию. Поражение лимфатических узлов аортального окна, клинически проявляющееся прогрессирующим снижением звучности голоса, объективно подтверждают с помощью фиброларингоскопии и РКТ.

Диагностические мероприятия, направленные на исключение отдаленных метастазов, необходимо начинать с физикального осмотра – пальпации шейно-надключичных и подмышечных зон. Всем больным РП, которым планируется ЛТ, следует назначать рентгенографию (флюорографию) органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Для верификации очаговых повреждений, выявленных с помощью неинвазивных диагностических процедур, целесообразно проводить лапароскопию с пункционной биопсией. При появлении у больных жалоб на локальную болезненность, особенно в костях, проводятся скintiграфия скелета, прицельное рентгенологическое исследование или РКТ этой области. При высокой изначальной распро-

**Рис. 2.5.** Позитронно-эмиссионная томография — наиболее специфичный метод диагностики РП. А — метастазы в чревные лимфатические узлы (тонкая стрелка) у больного РП, локализованным в нижней трети пищевода (толстая стрелка); Б — метастаз в надключичный лимфатический узел (тонкая стрелка) у больного раком средней трети пищевода.



страненности опухоли, в случаях низкой дифференцировки опухолей, статическую сцинтиграфию скелета проводят и в случае отсутствия клинических проявлений. При выявлении очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата проводят прицельную рентгенографию.

В настоящее время общепризнанно, что наиболее специфичным методом определения отдаленного распространения РП является позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ (Rice T.W. et al., 2000; Heeren P.A.M. et al., 2004), особенно в сочетании с РКТ (рис. 2.5).

В диагностике ранее не подозреваемых отдаленных метастазов ПЭТ с маркером  $^{18}\text{F}$ -FDG показала свою значительно более высокую чувствительность, чем сочетание РКТ/внутрипросветное УЗИ, приводя к выявлению на 10–20% большего числа метастатических опухолей. Точность распознавания отдаленных метастазов с помощью ПЭТ увеличивается до 86% (при конвенциональном стадировании — 69%). При оценке местного распространения ложноотрицательные результаты получают при маленьких (pT1) опухолях, при диагностике регионарного — при расположении пораженных лимфатических узлов в перитуморальной зоне. Однако этот метод диагностики в настоящее время пока недоступен в большинстве российских онкологических центров вследствие высокой стоимости аппаратуры.

Разумеется, наиболее точные и специфичные показатели неинвазивного стадирования РП могут быть получены при комплексной диагностике, когда исследование включает все наиболее эффективные методы: при оценке T-, N- и M-критериев точность может достигать 100, 96 и 92% соответственно (Heeren P.A.M. et al., 2004).

Принципы стадирования РП, основанные на комплексной диагностике, доступной в стандартно оснащенном российском онкологическом центре, схематично могут быть изложены в следующем виде (см. табл. 2.1).

Таблица 2.1

## Методы стадирования РП

Методы стадирования	Местное распространение	Регионарное распространение	Отдаленные метастазы
Основные	Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией Рентгенография пищевода РКТ Внутрипросветное УЗИ Бронхоскопия	Физикальный осмотр РКТ УЗИ лимфоузлов шеи с биопсией	Физикальный осмотр РКТ Рентгенография органов грудной клетки УЗИ органов брюшной полости
Дополнительные	Ларингоскопия Медиастиноскопия МРТ ПЭТ	Лапароскопия Медиастиноскопия Лимфография МРТ Торакотомия ПЭТ	Лапароскопия Сцинтиграфия скелета Прицельная рентгенография МРТ Торакотомия ПЭТ

После установления морфологического строения и стадии рака пищевода, а также оценки общего состояния по шкале Карновского (табл. 2.2) и оценки функции внутренних органов с использованием лабораторной и функциональной диагностики (функциональные пробы печени, почек, ЭКГ, ЭхоКГ, спирография) принимают решение о возможности назначения ЛТ и о том, с какой целью она будет назначена.

Таблица 2.2

## Полуколичественная шкала оценки общего состояния больного (performance status) (Karnofsky D.A. et al.)

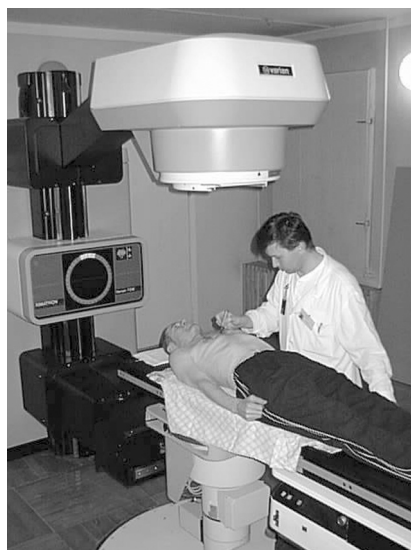
Способен выполнять обычные нагрузки, специальная помощь не требуется	100	Состояние нормальное, жалоб нет
	90	Сохранена нормальная активность, имеются минимальные признаки заболевания
	80	Обычная работа выполняется с усилиями
Нетрудоспособен. Может жить дома и обеспечивать большую часть персональных нужд. Иногда требуется посторонняя помощь.	70	Выполнение обычной работы невозможно, но обслуживает себя сам
	60	Нуждается периодически в посторонней помощи
	50	Постоянно нуждается в посторонней помощи, периодически нуждается в медицинской помощи
Неспособен к самообслуживанию, требуется госпитальная помощь. Болезнь может быстро прогрессировать	40	Нуждается в постоянной медицинской помощи;
	30	Требуется госпитализация для оказания постоянной медицинской помощи, непосредственной угрозы смерти нет
	20	Требуется неотложная госпитализация и активная поддерживающая терапия
	10	Агония

Таким образом, комплексное стадирование РП позволяет корректно определить распространение опухоли и определить стратегию лечения больного. ЛТ с радикальной целью допустимо применять только больным с локально/регионарно-распространенным РП без отдаленных метастазов. В следующем разделе будут обсуждены принципы планирования ЛТ при РП.

## 2.2. Планирование лучевой терапии больным раком пищевода

Результаты ЛТ во многом зависят от качества предлучевой подготовки больных с последующим точным воспроизведением условий запланированного облучения. При планировании курса ЛТ важным этапом является топографо-дозиметрическая подготовка. В настоящее время в Архангельском областном клиническом онкологическом диспансере (АОКОД) действует комплекс для предлучевой подготовки, который включает: симулятор «XIMATRON», компьютерный томограф «SOMATOM CR», систему планирования «CADPLAN». Процесс предлучевой подготовки больных РП с использованием компьютерного планирования способствует обеспечению высокого качества реализации плана ЛТ.

Технологически процесс планирования разделяется на несколько последовательных этапов. Вначале на рентгеновском симуляторе (рис. 2.7) производят предварительную разметку, во время которой определяют объемы облучения, включающие первичную опухоль и субклинические зоны. Для этого, пользуясь контрастированием с бариевой взвесью,



**Рис. 2.7.** Рентгеновский симулятор «XIMATRON» производства «Varian» (США). Используется для первичной разметки (показана на снимке), верификации программы облучения, контроля разметки.

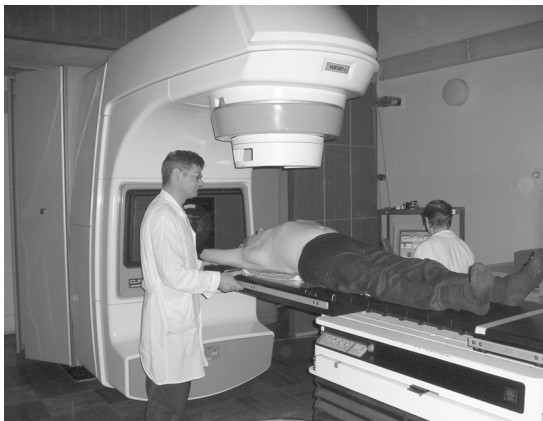




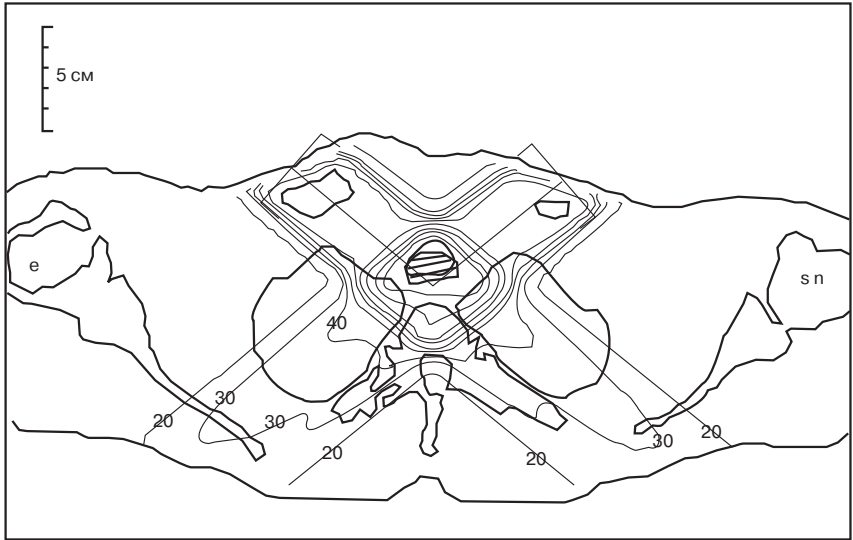
**Рис. 2.8.** Компьютерный томограф «SOMATOM CR» производства компании «Siemens». РКТ-топометрия больному раком средней трети пищевода.



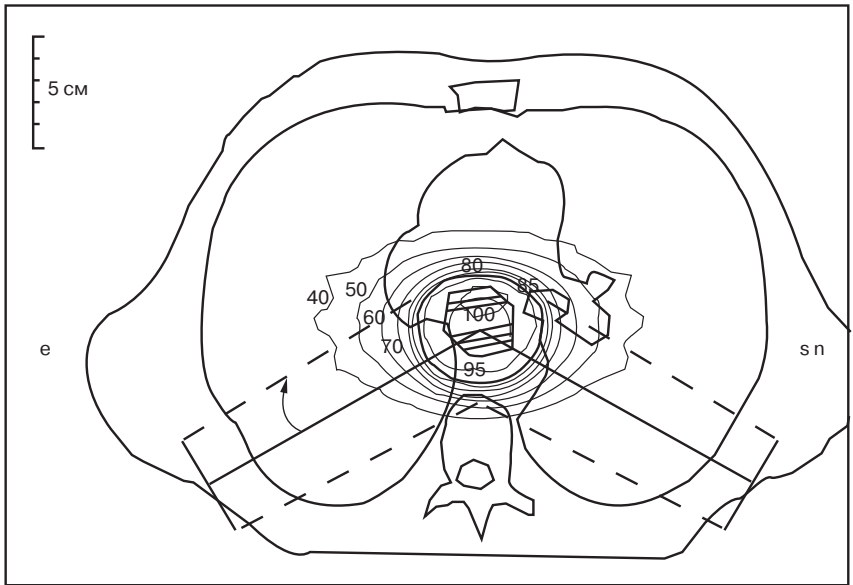
**Рис. 2.9.** Система планирования «CADPLAN». Позволяет осуществлять двухмерное или псевдотрехмерное (с помощью технологии beam's eye view) планирование ЛТ. Включает программу планирования, видеоматрифон, принтер, плоттер.



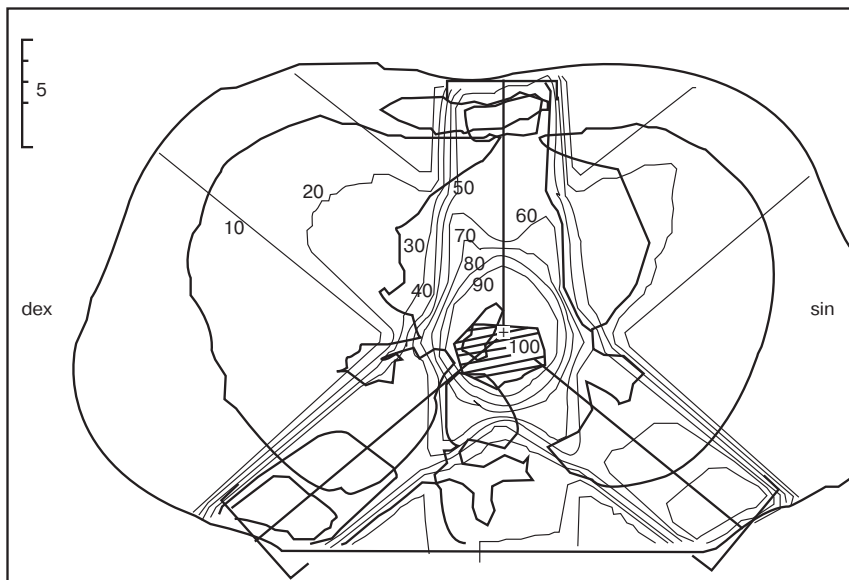
**Рис. 2.10.** Линейный ускоритель электронов «CLINAC-2100С» фирмы «Varian». Позволяет проводить облучение пациентов в 2 режимах тормозного излучения высоких энергий 6 и 18 МэВ и в 5 режимах ускоренного электронного пучка – 6, 9, 12, 16 и 20 МэВ. Такая комбинация пучков излучения обеспечивает практически все потребности лучевого терапевта.



**Рис. 2.11.** Топографо-дозиметрический план ЛТ больной М. Диагноз: рак верхней трети пищевода Т3NхM0 II ст. Облучение мегавольтным пучком  $E=6$  МэВ двумя передними изоцентрическими парастеральными полями  $S=6 \times 18$  см. I этап.



**Рис. 2.12.** Топографо-дозиметрический план ЛТ больного Р. Диагноз: рак верхнегрудного отдела пищевода Т3NхM0 II ст. Облучение мегавольтным пучком  $E=6$  МэВ в режиме ротации сектором  $240^\circ$  сокращенными полями  $S=6 \times 10$  см. II этап.



**Рис. 2.13.** Топографо-дозиметрический план ЛТ больной С. Диагноз: рак среднегрудного отдела пищевода Т3N1M0 III ст. Облучение тормозным излучением высокой энергии 6 МэВ тремя изокентрическими полями в положении больного на спине. Поля  $S=6 \times 18$  см. Максимальная относительная поглощенная доза в области спинного мозга – 40%.

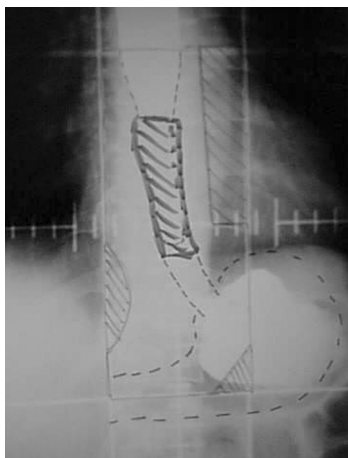
Рассчитанную программу облучения записывали в компьютер для последующего точного воспроизведения при лечении на линейном ускорителе.

ЛТ по поводу РП в АОКОД проводится с использованием аппаратов РОКУС-М для дистанционной гамма-терапии и линейного ускорителя электронов CLINAC-2100С фирмы «VARIAN» (см. рис. 2.10).

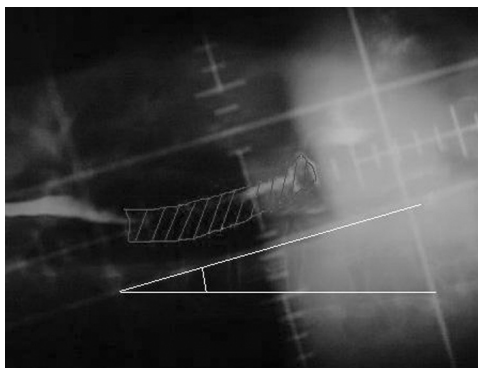
Контроль идентификации и воспроизводимости запланированных параметров лучевого лечения осуществляется компьютерной системой верификации RMS-2000. Каждая последующая укладка по всем параметрам должна точно соответствовать первой, записанной в системе верификации, в противном случае программа блокирует пучок. Это дает возможность уменьшить вероятность ошибок при облучении.

Данные о пролеченных больных ежедневно переносятся в базу данных и при необходимости восстанавливаются. Отметим, что все основные приборы, участвующие в процессе топографо-дозиметрического планирования, заключены в локальную сеть. Это улучшает работу с данными и делает более точным расчет ЛТ.

Выбор методики ЛТ зависит от локализации опухоли в пищеводе. При раке верхней трети пищевода больных облучали двумя открытыми парастернальными полями (рис. 2.11) или по трехпольной методике. При эксцентричном расположении очага, прилегающего к позвоноч-



А



Б

**Рис. 2.14.** А. Верификационный АР-снимок на рентгеновском симуляторе «Ximatron» пациента П. Диагноз: Рак нижней трети пищевода T4N1M0 III ст. I этап. В объеме облучения – первичная опухоль, параэзофагеальную клетчатку на 5 см выше проксимального уровня опухоли, парагастральные лимфатические узлы малой кривизны желудка. Б. II этап ЛТ того же больного. Верификационный снимок с паравертебрального поля. Угол наклона коллиматора по отношению к горизонтальной оси – 15%.

нику, для максимальной защиты спинного мозга, можно применять режим ротации сектором до  $240^\circ$  (см. рис. 2.12).

При облучении опухолей средней трети пищевода наиболее часто использовали трехпольную методику (одно прямое переднее поле и два задних паравертебральных; см. рис. 2.13). Облучение проводили изоцентрическими полями в положении больного на спине, руки за головой. Полагаем, что такая методика позволяет обеспечить максимальную воспроизводимость укладок: положение пациента на спине более устойчивое; кроме того, пищевод в среднегрудном отделе идет параллельно позвоночнику, что облегчает расчет и осуществление ЛТ. Вопреки опасениям некоторых авторов (Козлова А.В., 1976; Рудерман А.И., 1977), такая укладка не приводит к значительному возрастанию относительной поглощенной дозы в спинном мозге: ее значение ни в одном случае не превысило 60%.

Рак нижней трети пищевода на первом этапе (до сокращения полей) облучали с двух встречных полей, включавших, помимо первичной опухоли, параэзофагеальную клетчатку не менее чем на 5 см выше проксимального уровня опухоли, а также парагастральные лимфатические узлы малой кривизны желудка (по ходу *a. gastrica dextra*; рис. 2.14, А). На втором этапе облучения, по подведению на регионарный лимфатический коллектор СОД = 44–50 Гр, переходили на методику трехпольного изоцентрического облучения уменьшенными полями. Учитывая некомпланарный по отношению к укладочному столу ход пищевода в

188. *Zhao K.L., Shi X.H., Jiang G.L., Yao W.Q., Guo X.M., Wu G.D., Zhu L.X.* Late course accelerated hyperfractionated radiotherapy plus concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus: a phase III randomized study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 Jul 15; 62 (4): P. 1014–1020.
189. *Zieren H.U., Muller J.M., Jacobi C.A. et al.* Adjuvant postoperative radiation therapy after curative resection of squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a prospective randomized study // *World. J. Surg.* 1995; 19: 444–449.
190. *Zuppinger A.* Spaetveraenderungen nach protrahiert-fraktionierter Roentgenbestrahlung im Bereich der oberen Luftung Speisewege // *Strahlentherapie.* – 1941. – 70. – P. 361–442.

---

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПИЩЕВОДА

*Под общ. ред.  
чл.-корр. РАМН, проф. Ю.С.Мардынского,  
докт. мед. наук М.Ю.Валькова*

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*  
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*  
Редактор: *М.Н.Ланцман*  
Корректор: *Е.Ю.Косенкова*  
Компьютерный набор и верстка: *И.А.Кобзев, А.Ю.Кишканов*



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.  
Подписано в печать 04.06.08. Формат 60×90/16.  
Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 10 п.л.  
Гарнитура Таймс. Тираж 1000 экз. Заказ №

Издательство «МЕДпресс-информ».  
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3  
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63  
E-mail: office@med-press.ru  
www.med-press.ru

Отпечатано в ИПО «Лев Толстой»