

Раздел - лекции

Рак пищевода. Роль радиотерапии в проведении специального лечения (практические аспекты)

Паньшин Г.А.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

Автор:

Паньшин Георгий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва.

раб. тел. +7 (495) 333-93-41 , e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Резюме

В статье кратко анализируется современное состояние вопроса по проблеме рака пищевода, оценивается роль радиотерапии в самостоятельном, комбинированном и комплексном лечении и приводятся практические рекомендации по ее реализации в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: рак пищевода, радиотерапия, практические рекомендации

Cancer of the esophagus. The role of radiotherapy in special treatment (practical aspects)

Panshin G.A.

Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact:

Address: 117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.

Author

George A. Panshin, MD, Professor – head of the research Department of innovative technologies of radiotherapy and chemotherapeutic treatment of malignant tumors

Summary

The article briefly analyzes the current state of literature on esophageal cancer, evaluates the role of radiotherapy in the independent, combined and complex treatment, and provides practical recommendations for its implementation for different clinical situations.

Keywords: esophageal cancer, radiotherapy, practical recommendations

Оглавление

Введение

Эпидемиология

Этиология

Профилактика

Клиника

Диагностика

Дифференциальная диагностика

Классификация

Лечение (общие вопросы)

Практическое применение радиотерапии при лечении рака пищевода

Заключение

Список литературы

Введение

Рак пищевода - это злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток, покрывающих слизистую оболочку пищевода, и относящаяся к наиболее неблагоприятным по течению злокачественным новообразованиям. Актуальность проблемы обусловлена неудовлетворительными результатами лечения рака пищевода. Разнородные группы пациентов, биология опухоли и ее ответ на специальное лечение, а также отсутствие стандартов хирургических вмешательств объясняют различные результаты в клиниках, занимающихся лечением рака пищевода [11]. Наиболее эффективные результаты при раке пищевода достигаются при комбинированном и комплексном применении современных методов радиотерапии (дистанционной и внутрисполостной), в том числе, и с использованием протонного облучения, что позволяет до минимума снизить токсичность лечения.

В то же время на сегодняшний день вопросы о способах и оптимальных дозах облучения в самостоятельном виде и в комбинации с химиотерапией при раке пищевода все еще далеки от своего разрешения и до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Многие исследователи используют разные схемы, дозы и режимы. При этом результаты множества исследований носят неоднозначный, а подчас и противоречивый характер. В данной статье будет кратко освещено современное состояние вопроса по проблеме рака пищевода и будут проанализированы возможности проведения, при данной локализации опухолевого процесса, специального радиотерапевтического лечения в различных клинических ситуациях с предоставлением практических рекомендаций по его реализации в повседневной клинической практике онкорадиологов.

Эпидемиология

Рак пищевода является относительно редким онкологическим заболеванием и составляет около 1% всех злокачественных новообразований [35]. По данным исследований последних 10 лет среди всех злокачественных опухолей заболеваемость

раком пищевода во всем мире занимает 8-е место, а показатели смертности – 6-е [1,24,45,59]. При этом рак пищевода имеет один из самых высоких индексов агрессивности опухоли (соотношение числа умерших к количеству заболевших), равный 0,87 [64]. В США ежегодно рак пищевода диагностируется примерно у 17000 человек, а умирает от него более 155000 [49]. В странах Евросоюза, в среднем, заболеваемость раком пищевода составляет 4,5/100 тыс. населения в год с диапазоном 3/100 тыс. в Греции до 10/100 тыс. во Франции. Смертность у мужчин составляет 5,4/100 тыс. и 1,1/100 тыс. – у женщин [15, 16]. Рак пищевода чаще встречается значительно чаще у мужчин зрелого и пожилого возраста, причем в России мужчины заболевают раком пищевода в 3,5 раза чаще женщин. В отечественной структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак пищевода в 2015 г. составил 2,3%, а женского – 0,5%. В целом отмечается хоть и незначительный, но все же рост заболеваемости за последние 10 лет. Так, если в 2005 г. в стране заболело раком пищевода 7084 человека, то уже в 2015 г. – 8000 [3].

Выделяют два наиболее частых типа злокачественных опухолей пищевода (95%) в зависимости от типа клеток, из которых они развиваются. Плоскоклеточный рак, являющийся самой частой формой рака пищевода, встречается в его верхнем и среднем отделах. Аденокарцинома пищевода, вторая по диагностике опухоль органа, обычно встречается в нижней его части на границе с желудком и развивается из железистых (секреторных) клеток, источником которых могут быть железы пищевода или измененная в результате заброса желудочного сока слизистая нижней части пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и, как ее следствие, пищевод Барретта). При этом следует подчеркнуть тот факт, что эти две основные гистологические формы рака пищевода имеют различное клиническое проявление и, соответственно, различные исходы специального лечения [28]. Редкие формы рака пищевода включают: хориокарциному, лимфому, меланому.

За последнее время отмечена тенденция роста аденокарциномы пищевода. В настоящее время в США частота аденокарциномы возросла, в то время как число больных с плоскоклеточным раком пищевода несколько сократилось [28], а в ряде стран Западной Европы её частота уже превышает 50% среди всех злокачественных новообразований пищевода [15,16].

Этиология

Эпидемиологические исследования показали, что среди факторов, способствующих развитию рака пищевода, особое значение имеют особенности питания, связанные с употреблением чрезмерно горячей, холодной, острой и грубой пищи, сырой рыбы, крепких алкогольных напитков, а также курение, жевание табака, действие химических раздражителей, инфицирование вирусом папилломы человека и, кроме того, ожирение, являющееся независимым фактором риска его развития. Курение играет роль почти в 40% случаев заболеваний, а ожирение – в 33% случаев.

Главными факторами риска для развития плоскоклеточного рака пищевода в западных странах являются курение и злоупотребление алкоголем, а также особенности питания, связанные с употреблением горячих напитков и грубой пищи [23,34,39 61]. Аденокарциномы ассоциированы с гастроэзофагеальным рефлюксом и ожирением [4,21,36].

К предраковым заболеваниям относят рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, язву пищевода, полипы пищевода, рубцовые стриктуры, сидеропеническую дисфагию (синдром Пламмера-Винсона), лейкоплакии, послеожоговые рубцы, стеноз пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ахалазию кардии, дивертикулы. Наличие в анамнезе лучевой терапии на область средостения (при лечении, например, рака молочной железы, лимфомы и других опухолей) также повышает вероятность развития заболевания.

В этих случаях рак пищевода развивается через 10 и более лет после окончания лучевой терапии.

Профилактика

Профилактика рака пищевода напрямую связана с максимально возможным исключением из повседневной жизни факторов, способствующих его развитию. В первую очередь это связано с ведением здорового образа жизни, предусматривающего сбалансированное витаминизированное питание, отказ от курения, ограничение приема крепких спиртных напитков и чрезмерного потребления горячей пищи и напитков, снижение избыточного веса. Несомненно также, что своевременное обращение пациентов при появлении определенных жалоб и выявление у них предраковых заболеваний, их лечение и регулярное профилактическое обследование также будет способствовать в последующем ранней диагностике рака пищевода и более эффективному его лечению.

Клиника

На ранних стадиях рака пищевода у больного наблюдается появление общих симптомов заболевания в виде ухудшения общего состояния, снижения аппетита, слабости, снижения работоспособности, похудания, сопровождающиеся появлением ощущения дискомфорта и жжения за грудиной. Основные симптомы прогрессирующего рака пищевода развиваются только тогда, когда происходит нарушение процесса проглатывания и продвижения пищи по пищеводу. Это нарушение возникает при частичном перекрытии просвета пищевода растущей внутрь опухолью. Наличие небольшой опухоли может вызывать спазм стенки и, как следствие, поперхивание едой. При локализации рака в зоне кардии (перехода пищевода в желудок) первым признаком может быть не нарушение проглатывания и продвижения пищи, а постоянное срыгивание воздуха.

Следующая группа признаков (запах изо рта, неприятный вкус во рту, отрыжка, тошнота, срыгивание, пищеводная рвота, обложенный язык) может быть отнесена к

диспепсическим симптомам, которые вместе с тупыми, «скребущими, ноющими» болями невысокой интенсивности за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область при прохождении пищи являются поздними симптомами и часто связаны с сопутствующим эзофагитом или прорастанием опухоли в соседние органы. Прорастание опухоли в трахею или бронхи вызывает у больных мучительный кашель, сопровождающийся иногда кровохарканьем, повышением температуры тела, а результатом местного распространения опухоли может быть перикардит, кровотечение из крупных сосудов.

Чаше всего отдаленные метастазы выявляются в печени, легких, костях, головном мозгу и надпочечниках с появлением соответствующих клинических проявлений при их поражении.

Дисфагия является наиболее распространенным симптомом (90% случаев) рака пищевода с последующей потерей веса у 40-70% больных, развитием одиофагии (50%), а также появлением у 15% пациентов боли, которая в половине случаев связана с приемом пищи, у 5% больных возможны кровотечения, осиплость голоса, затрудненное дыхание, приступы кашля при глотании, сопровождающиеся, у ряда из них, тошнотой, отрыжкой, рвотой [29].

Диагностика

Диагностика рака пищевода состоит из двух этапов, заключающихся в первичной диагностике, т.е. выявлении опухоли, и в уточняющей диагностике, устанавливающей характер и распространенность опухолевого процесса [4].

При первичной диагностике изучают анамнез заболевания, проводят контрастное рентгенологическое исследование с барием, эндоскопическое исследование с гистологическим исследованием биоптата, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Наиболее эффективным методом первичной диагностики является эзофагоскопия с биопсией. Уточняющая диагностика опухолевого процесса основана на комплексном использовании инвазивных и неинвазивных диагностических методов.

К инвазивным методам относятся торакоскопия или медиастиноскопия и лапароскопия, целью которых является морфологическое подтверждение наличия метастазов в лимфатических узлах грудной и брюшной полостей и выявление канцероматоза брюшины, что выполняется, в первую очередь, при местно-распространенных формах рака пищевода.

К неинвазивным методам диагностики относятся компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, позитронная эмиссионная томография, а также эндоскопическая ультрасонография, дающая возможность оценить глубину прорастания опухоли и состояние окружающих пищевод органов и лимфатических узлов, то есть оценить распространенность опухолевого процесса по критериям T (распространенность первичной опухоли) и N (наличие метастазов в соседних лимфатических узлах). Для исключения прорастания опухолью трахеи выполняется фибробронхоскопия, в первую очередь, при поражении шейного, верхнегрудного и среднегрудного отделов пищевода с биопсией в случае опухолевого поражения трахеобронхиального дерева.

В определенной клинической ситуации выполняется магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия для исключения метастатического поражения лимфатических узлов других областей организма, а также костей скелета.

Дифференциальная диагностика

При дифференциальной диагностике рака пищевода на ранних стадиях необходимо иметь в виду ряд патологических процессов, которые сопровождаются схожей клинической картиной: рубцовые сужения пищевода, спазмы пищевода, доброкачественные опухоли (полипы, аденомы, фибромы, нейрофибромы, миомы, лейомиомы), язвенные процессы пищевода (туберкулёз, сифилис, актиномикоз), дивертикулы, ретенционные кисты, пристеночно расположенные инородные тела

пищевода и т.д. Среди заболеваний заднего средостения, которые вызывают сужение просвета пищевода, и тем самым имитируют рак, необходимо отметить: аневризму аорты, опухоли заднего средостения, пакеты бронхиальных лимфатических узлов при туберкулезе и лимфогрануломатозе, аномалии отхождения сосудов (двойная дуга аорты и др.). При III и IV стадиях заболевания дифференциальный диагноз рака пищевода с другими злокачественными новообразованиями заднего средостения не вызывает затруднений. Так как типичные симптомы ракового поражения пищевода выражены чётко, рентгенологическая картина не вызывает сомнений, а дополнительные исследования необходимы лишь для решения вопроса о возможности проведения радикальной операции.

Классификация

TNM классификация рака пищевода (7-е издание, 2009 год). Анатомические области

1. Шейный отдел пищевода (C15.0), распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (вырезка грудины), около 20 см от верхних резцов.
2. Внутригрудной отдел пищевода (C15.1):
 - 2.1. Верхняя грудная часть (C15.3), распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 25 см от верхних резцов;
 - 2.2. Средняя грудная часть (C15.4), проксимальная половина пищевода – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 30 см от передних резцов;
 - 2.3. Нижняя грудная часть (C15.5), дистальная половина пищевода около 10 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода (C15.2) – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 40 см от передних резцов.
 - 2.4. Примечание. Карциномы желудка, локализованные в кардиальной части, могут вовлекать в процесс дистальную часть пищевода, так же, как и первичные опухоли пищевода могут вовлекать кардиальную часть желудка. Для опухолей,

расцененных как гастроэзофагеальные, при дифференциальной диагностике между раком желудка и пищевода могут быть применены следующие положения:

2.4.1. Если более 50% опухоли вовлекает в себя пищевод, опухоль классифицируется как пищеводная, если менее 50% – как исходящая из желудка;

2.4.2. Если опухоль одинаково расположена выше и ниже гастроэзофагеального соединения, либо определена как находящаяся на уровне соединения, то плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак и недифференцированные опухоли классифицируются как исходящие из пищевода, а аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак – из желудка.

3. Регионарные лимфатические узлы

3.1. Регионарными лимфатическими узлами являются:

3.1.1. Шейный отдел пищевода:

Скаленные;

Внутренние яремные;

Верхние и нижние шейные;

Шейные околопищеводные;

Надключичные.

3.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (верхний, средний и нижний):

Верхние околопищеводные (выше *v. azygos*):

Бифуркационные;

Нижние околопищеводные (ниже *v. azygos*);

Медиастинальные;

Перигастральные, исключая чревные.

3.2. Для грудного отдела пищевода пораженные шейные лимфатические узлы расцениваются как отдаленные метастазы. Для шейного отдела пищевода метастазы в медиастинальных лимфоузлах и лимфоузлах брюшной полости расцениваются как отдаленные.

Поражение чревных лимфоузлов трактуется как отдаленные метастазы вне зависимости от локализации карциномы в пищеводе.

Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).

T – первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

Tis – преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (рак *in situ*);

T1 – опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода;

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода;

T3 – опухоль инфильтрирует слои стенки пищевода, включая адвентицию;

T4a – резектабельная опухоль с распространением на такие соседние структуры средостения, как плевра, перикард и диафрагма;

T4b – нерезектабельная опухоль с инвазией в аорту, позвоночник, трахею.

N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 – имеется поражение от 1 до 2 регионарных лимфатических узлов;

N2 – имеется поражение от 3 до 6 регионарных лимфатических узлов;

N3 – имеется поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов;

M – отдаленные метастазы;

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Патологоанатомическая классификация TNM (pTNM)

pT — первичная опухоль;

pTX — первичная опухоль не может быть оценена гистологически;

pT0 — отсутствие гистологических признаков первичной опухоли;

pTis — карцинома *in situ*;

pT1-pT4 — увеличение размеров и/или степени распространённости первичной опухоли, установленных при гистологическом исследовании;

pN — регионарные лимфатические узлы;

pNX — регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены гистологически; pN0 — при гистологическом исследовании отсутствуют метастазы в регионарных лимфатических узлах (при гистологическом анализе материала медиастинальной лимфаденэктомии исследуется не менее 6 узлов. Если лимфатические узлы негативны, а их количество меньше 6, классифицируются pN0); pN1-pN3 — увеличение степени вовлечённости регионарных лимфатических узлов, установленной при гистологическом исследовании;

pM — отдалённые метастазы;

pM1 — отдалённый метастаз подтверждён при гистологическом исследовании.

Примечания: Категория pM1 в дальнейшем может быть детализирована так же, как и категория M1 (уточнение локализации отдалённых метастазов).

G Гистопатологическая дифференцировка

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки;

G3 – низкая степень дифференцировки;

G4 – недифференцированные опухоли.

R – Резидуальные опухоли

Наличие или отсутствие резидуальной опухоли после лечения обозначается символом R.

Определение R применимо ко всем опухолям пищеварительного тракта.

RX – недостаточно данных для определения резидуальной опухоли;

R0 – резидуальная опухоль отсутствует;

R1 – резидуальная опухоль определяется микроскопически;

R2 – резидуальная опухоль определяется макроскопически.

Стадирование процесса осуществляется в соответствие с системой TNM 2009 года и последующим определением стадии по AJCC (Американский Объединенный Комитет по Раку) (Табл. 1, 2).

Таблица 1. Группировка по стадиям для плоскоклеточного рака пищевода

Стадия	T	N	M	Гистопатологическая градация G	Локализация
0	is	0	0	1	Любая
IA	1	0	0	1	Любая
IB	1	0	0	2-3	Любая
IB	2-3	0	0	1	Нижнегрудной отдел
IIA	2-3	0	0	1	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIA	2-3	0	0	2-3	Нижнегрудной отдел
IIB	2-3	0	0	2-3	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIB	1-2	1	0	Любая	Любая
IIIA	1-2	2	0	Любая	Любая
IIIA	3	1	0	Любая	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая	Любая
IIB	3	2	0	Любая	Любая
IIIC	4a	1-2	0	Любая	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая	Любая

Таблица 2. Группировка по стадиям для аденокарциномы пищевода

Стадия	T	N	M	Гистопатологическая градация G
0	is	0	0	1
IA	1	0	0	1-2
IB	1	0	0	3
IB	2	0	0	1-2
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Любая

ШВ	1-2	1	0	Любая
ША	1-2	2	0	Любая
ША	3	1	0	Любая
ША	4а	0	0	Любая
ШВ	3	2	0	Любая
ШС	4а	1-2	0	Любая
ШС	4б	Любая	0	Любая
ШС	Любая	3	0	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая

Лечение (общие вопросы)

До настоящего времени традиционно одним из лучших методов лечения рака пищевода в плане получения оптимальных отдаленных результатов является операция. На сегодняшний день пятилетняя выживаемость больных раком пищевода после хирургического лечения остается довольно низкой и наблюдается менее чем у 50% пациентов при поражении опухолью мышечной оболочки и менее чем у 40% - при метастазах в регионарные лимфатические узлы. После операции живут около 25% больных.

Роль радиотерапии при раке пищевода тщательно начала изучаться в восьмидесятых годах прошлого века. В 1985 году появились рандомизированные клинические исследования по применению самостоятельной (радикальной) радиотерапии в качестве единственного метода специального лечения неоперабельных больных раком пищевода в сравнительном аспекте с использованием у них в данной клинической ситуации химиолучевого лечения (RTOG 85-01). В результате проведенного исследования было показано подавляющее преимущество применения химиолучевого лечения, по сравнению с использованием самостоятельного курса облучения. При этом, несмотря на то, что суммарная очаговая доза (СОД) радиотерапии при радикальном курсе облучения составила 64 Гр за 32 фракции, а при химиолучевом лечении, соответственно – 50 Гр за 25 фракций, общая 5-летняя выживаемость больных после применения самостоятельного курса облучения составила 0%, в то время, как после курса химиолучевого лечения – 27%.

При этом было отмечено снижение развития в последующем как отдаленных метастазов после химиолучевой терапии, по сравнению с самостоятельной лучевой терапией (16% и 30%), так и локальных рецидивов (46% и 65 %, соответственно) [19]. Следует отметить тот факт, что, хотя использование более высоких доз радиотерапии в комбинации с химиотерапией теоретически предполагает повышение вероятности достижения наиболее высоких показателей проведения специального лечения, результаты Межгруппового рандомизированного контрольного исследования (Group 94-05) не показали улучшения местного контроля и выживаемости больных при химио-лучевой терапии рака пищевода при эскалации дозы радиотерапии до 64,4 Гр, по сравнению с дозой 50,4 Гр [41]. При этом отмечалась более высокая токсичность проводимого лечения при применении больших суммарных очаговых доз (СОД), по сравнению с меньшими дозами (летальность 10% и 2%, соответственно).

Аналогичные данные были получены в относительно большом канадском ретроспективном исследовании применения более высоких суммарных очаговых доз радиотерапии при химиолучевом лечении рака шейного отдела пищевода. Так, при эскалации суммарной очаговой дозы до 70 Гр (разовая очаговая доза (РОД) - 2 Гр) и использования высоких доз цисплатины в сравнении с применением СОД = 54 Гр (РОД= 2 Гр) на фоне 5-фторурацила и митомицина или цисплатины не было получено улучшения эффективности лечения в плане повышения выживаемости больных [33]. При этом 2-х летняя локальная безрецидивная выживаемость больных оказалась практически одинаковой (48% и 46%, соответственно).

В настоящее время основным методом специального лечения рака шейного и верхнего грудного отдела пищевода является химиолучевая терапия, так как при хирургическом лечении при данной локализации опухолевого процесса требуется наложения ларингофарингоэзофагоанастомоза. В то же время при локализации рака в ниже-грудном отделе пищевода в клинической практике используются как

самостоятельное хирургическое лечение и химиолучевая терапия, так и предоперационная химио- или химиолучевая терапия. Радиотерапия в составе мультимодальной терапии (в пред- и послеоперационный период, в комбинации с химиотерапией и радиомодификаторами) остается одним из ведущих методов лечения больных раком пищевода и используется в 70–80% случаев злокачественных новообразований пищевода [14,53]. При этом виде специального лечения суммарная очаговая доза лучевой терапии в США составляет 50,4 Гр/28 фракций, в Японии – 60 Гр/30 фракций в течение 6-8 недель [32].

В отличие от хирургического лечения, показания к применению радиотерапии менее ограничены, и она, как правило, не чревата тяжелыми осложнениями. Радиотерапия, в зависимости от распространенности процесса, может использоваться как в виде радикального, так и паллиативного лечения, направленного для снятия дисфагии, болевого синдрома и др. Однако только у 45–60% больных при проведении радикального курса дистанционной радиотерапии до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр наблюдалась полная или частичная регрессия опухоли, а показатели трехлетней выживаемости при этом варьируют, согласно данным разных авторов, в пределах 15–27% [15,16,31,60].

Противопоказания к дистанционной радиотерапии:

наличие фистулы;

распад опухоли с кровотечением;

прорастание всех слоев стенки трахеи, главных бронхов и аорты;

активная форма туберкулеза легких;

анемия ($Hb < 80$ г/л), лейкопения ($Л < 2,0 \times 10^9$ л), тромбоцитопения ($Тр < 75 \times 10^9$ л);

перенесенный инфаркт миокарда и инсульт (по решению консилиума);

психические расстройства в период обострения;

некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее (шкала ECOG > 2).

Противопоказания к брахитерапии:

протяженность опухоли по пищеводу более 10 см;

наличие отдаленных метастазов;

прорастание опухолью всех слоев трахеи и главных бронхов.

Дистанционная радиотерапия

Дистанционная радиотерапия в качестве компонента радикального противоопухолевого лечения проводится, при возможности, в режиме конформного облучения с использованием объемного (3D) планирования с применением РОД 1,8-2,0 Гр по 5 фракций в неделю до СОД 60-70 Гр в самостоятельном плане или до СОД 40-50 Гр в предоперационном или послеоперационном режимах. Используется непрерывный или расщепленный курс радиотерапии. Облучение проводится на гамматерапевтических аппаратах или линейных ускорителях.

Первичный очаг облучается либо только дистанционной радиотерапией, либо (при относительно небольшой первичной опухоли и возможности введения эндостатов) – с помощью контактной радиотерапии после дозы дистанционной радиотерапии 46-50 Гр до СОД, изоквивалентной 70 Гр. Применение сочетанной радиотерапии позволяет более чем в 2 раза увеличить частоту полной резорбции опухоли по сравнению с одной дистанционной радиотерапией. В объем определяемого опухолевого поражения (GTV) включаются: первичный опухолевый очаг и пораженные регионарные лимфоузлы (N+).

В клинический объем облучения (CTV) включается GTV и зоны возможного регионарного метастазирования, определяемые в зависимости от локализации первичной опухоли. В планируемый объем облучения (PTV) к GTV добавляется по 5 см по длине пищевода от первичной опухоли в краниальном и каудальном направлениях, а также по 1,5–2 см в радиальных направлениях. В случае поражения регионарных лимфатических узлов к каждому из них добавляется зона (PTV) по 1,5 см во всех направлениях. При локализации опухоли в шейном отделе облучению подвергают шейный и верхнегрудной сегменты и все прилежащие лимфатические узлы, включая шейно-надключичные. При

локализации опухоли в верхне- и/или среднегрудном отделах облучению подвергают весь грудной сегмент до уровня диафрагмы и медиастинальные лимфатические узлы. При локализации опухоли в нижнегрудном отделе облучению подвергают грудной и абдоминальный сегменты ниже уровня диафрагмы, медиастинальные и перигастральные лимфатические узлы.

Высота полей облучения варьирует от 11 до 22 см, ширина полей составляет 5–6 см. Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:
печень – доза облучения 60% органа должна быть < 30 Гр;
почки – доза облучения 2/3 каждого органа должна быть < 20 Гр;
спинной мозг – максимальная доза в любой точке органа должна быть < 45 Гр;
сердце – доза облучения 1/3 органа должна быть < 50 Гр при минимально возможной лучевой нагрузке на левый желудочек.

При проведении непрерывного курса радиотерапии как единственного метода лечения используется РОД 1,8 Гр с подведением СОД 68,4 Гр, либо РОД 2 Гр до СОД 64–66 Гр.

Химиолучевое лечение включает проведение дистанционной радиотерапии с величиной суммарной поглощенной дозы до 50 Гр непрерывным курсом (субоптимальная доза) при фракционировании по 1,8 – 2 Гр. В начале и сразу по завершении радиотерапии проводятся курсы полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил», в дальнейшем с интервалом 28 дней проводится еще 1-2 курса полихимиотерапии.

При отказе больного от хирургического лечения либо при наличии противопоказаний к операции показан курс сочетанной радиотерапии:

I этап – дистанционная радиотерапия в субоптимальной дозе 50 Гр по 2 Гр 5 раз в неделю, непрерывным курсом в течение 5 недель.

II этап – брахитерапия через 3 недели после дистанционной радиотерапии в 2-3 сеанса по 5 Гр с интервалом 7 дней. Точка расчета (опорная точка) на 1 см от центра радиоактивного источника.

При планировании паллиативного курса радиотерапии при выраженном опухолевом стенозе курс сочетанной лучевой терапии можно начинать с сеансов брахитерапии.

Брахитерапия

Брахитерапии по сравнению с дистанционной радиотерапией способствует более быстрому уменьшению размеров опухоли с соответствующим увеличением просвета пищевода при дисфагии и восстановлением функции глотания и, в то же время, обеспечивает относительно низкие дозы в окружающих нормальных тканях, особенно в легких, спинном мозге и прилегающей нормальной слизистой пищевода и способствуя, тем самым, возможности общей эскалации суммарной очаговой дозы на опухолевый процесс при проведении последующей дистанционной радиотерапии [18,30]. Многие исследователи подчеркивают несомненное положительное влияние брахитерапевтического буста на проведение последующей дистанционной радиотерапии при раке пищевода. Так, в четырех рандомизированных исследованиях показана более значимая клиническая эффективность проведения сочетанной радиотерапии (брахитерапия + дистанционная радиотерапия), по сравнению с использованием лишь дистанционной радиотерапии в монорежиме [44,51,52,63]. Вместе с тем, окончательная роль брахитерапии в неoadьювантном химиолучевом режиме рака пищевода до настоящего времени не определена [48]. Научные исследования, посвященные комплексному лечению рака пищевода с использованием внутрипросветной брахитерапии, носят единичный характер, а их результаты противоречивы [22].

Паллиативная радиотерапия

В ситуациях неблагоприятного прогноза, плохого обще-соматического статуса, нарастающей дисфагии и прогрессирующих нутритивных расстройств (белково-

энергетическая недостаточность) радиотерапия проводится с паллиативной целью. Для этого используется дистанционная методика облучения (как правило, на гамматерапевтических установках) с рекомендацией применения противоположащих полей. При ежедневных 5 фракциях в неделю РОД = 3 Гр, СОД = 30 Гр, или РОД = 1,8-2 Гр, СОД = 40-50 Гр. При определенной клинической ситуации возможно применение химиолучевой терапии.

Брахитерапия пищевода играет существенную роль в паллиативном лечении больных раком пищевода. Внутривосветное облучение помогает подводить к опухоли большие дозы облучения, что позволяет улучшить местный контроль над опухолью и эффективно купировать симптомы дисфагии [5]. Согласно рекомендациям по лечению рака пищевода Национальной всеобщей раковой сети США [42], брахитерапия является паллиативным методом лечения, позволяющим осуществить локальный контроль опухоли в 25-35% случаев, при этом медиана выживаемости составляет 5 месяцев [42]. В практической деятельности рекомендуется реализация паллиативной (симптоматической) брахитерапии в режиме HDR (СОД 10-14 Гр за 2-е недельные фракции по 5-7 Гр) или в режиме LDR (25-40 Гр за одну фракцию при активности источника 0,4-1 Гр\час.).

Предоперационная лучевая/химиолучевая терапия

В свое время применение одной только предоперационной радиотерапии (без химиотерапии), оказало минимальное влияние на улучшение результатов лечения пациентов с операбельным раком пищевода. Так, в объединенном обзоре результатов лечения 1147 пациентов из пяти рандомизированных исследований было показано, что потенциально существует небольшое (4% за пять лет) статистически незначимое преимущество ($p=0,06$) в результатах лечения при использовании предоперационной радиотерапии, по сравнению с монохирургическим лечением. При этом у 89% больных был диагностирован плоскоклеточный рак, а дозы неоадьювантной радиотерапии

колебались от 20 Гр за 10 фракций до 40 Гр за 10 фракций [13]. В последующем использование предоперационной именно химио-лучевой терапии стало находить все больше приверженцев среди исследователей. Однако в индивидуальном плане рандомизированные контролируемые исследования в этом направлении основывались на немногочисленных клинических наблюдениях и непоследовательны в своих окончательных результатах, указывающих на преимущества предоперационной химио-лучевой терапии, по сравнению только с хирургическим лечением [12,17,38,40,43,56,57,58].

В 2004 году мета-анализ шести рандомизированных исследований показал потенциальные преимущества предоперационной химио-лучевой терапии по сравнению с только хирургическим лечением у пациентов с резектабельным раком пищевода за счет увеличения 3-х годичной выживаемости [25]. Это преимущество в выживании больных было более выраженным и статистически значимым у пациентов с аденокарциномой, но не с плоскоклеточным раком. Более поздний мета-анализ констатировал этот факт как для предоперационной химио-лучевой терапии, так и для неоадьювантной химиотерапии [27,50]. На сегодняшний день применение неоадьювантной химиолучевой терапии, в частности, при операбельном кардиоэзофагеальном раке следует рассматривать как наиболее современный подход к специальному лечению злокачественных опухолей средней и нижней трети пищевода.

Послеоперационная лучевая/химиолучевая терапия

Адьювантная лучевая или химиолучевая терапия имеют определенную роль в проведении специального лечения рака пищевода. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что радиотерапия может снизить риск местного рецидива у больных операбельным раком пищевода, однако, не приводит к увеличению выживаемости больных [26,55]. В основном положительная роль адьювантной лучевой или химиолучевой терапии в повышении эффективности хирургического лечения рака

пищевода проявляется при наличии раковых клеток по линии резекции и заключается в снижении частоты местных рецидивов с 35-46% после самостоятельного хирургического лечения до 10-20% при применении послеоперационного облучения в суммарных очаговых дозах порядка 45-55 Гр.

Радиотерапия при возможности проведения хирургического лечения

Стадия I-IIA (T1-3N0M0)

Основным методом лечения является хирургический. При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (T1) возможно выполнение эндоскопической резекции в пределах слизистой оболочки или подслизистого слоя. Послеоперационная химиолучевая терапия может быть проведена пациентам в удовлетворительном состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Режимы и дозы аналогичны предоперационным.

Эндоскопическая резекция является методом выбора при *carcinoma in situ* и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений.

Стадия IIB-III (T1-2N1M0; T3N1M0)

Варианты лечения: хирургическое, предоперационная химиотерапия + хирургия, предоперационная химиолучевая терапия + хирургия.

а) Предоперационная химиолучевая терапия

Разовая очаговая доза дистанционной радиотерапии составляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 45-50 Гр. Во время радиотерапии проводится химиотерапия на основе цисплатина или карбоплатина. При наличии выраженной дисфагии перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию/ аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию. Хирургическое вмешательство обычно производится через 6-8 недель после завершения химиолучевой

терапии. Оптимальным режимом химиолучевой терапии представляется еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина на фоне лучевой терапии.

б) Послеоперационная химиолучевая терапия может быть проведена пациентам в удовлетворительном состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Режимы и дозы аналогичны предоперационным.

Радиотерапия при невозможности реализации хирургического метода лечения при локализации опухоли в шейном отделе пищевода, функциональных противопоказаниях к хирургическому лечению, отказе больных от операции

Для всех отделов пищевода:

T0–4b N0–3 M0 (химиолучевое лечение, радиотерапия, полихимиотерапия).

T0–4b N0–3 M1(химиолучевое лечение, лучевая терапия, полихимиотерапия, брахитерапия с целью купирования дисфагии, наложение гастростомы или еюностомы, стентирование, лазеротерапия, фотодинамическая терапия, аргоноплазменная коагуляция).

Разовая очаговая доза дистанционной радиотерапии составляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 50-55 Гр. Во время лучевой терапии проводится химиотерапия, чаще на основе цисплатина (карбоплатина) и инфузий 5-фторурацила.

При наличии выраженной дисфагии, перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию пищевода или пункционную микрогастростомию. При невозможности проведения полихимиотерапии следует рассмотреть вопрос использования сенсibiliзирующих доз цисплатина 30 мг 1 раз в неделю при обычном фракционировании дозы. При сохранении жизнеспособной опухоли после химиолучевого лечения или местном рецидиве возможно выполнение, так называемой, «спасительной эзофагэктомии». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголарингоэзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после химиолучевой терапии рака шейного отдела пищевода.

Практическое применение радиотерапии при лечении рака пищевода

Практическое применение радиотерапии при раке пищевода в зависимости от стадии опухолевого процесса и его локализации представлено в таблице 3.

Таблица 3. Радиотерапия рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса

Стадия заболевания	Стандарт лечения
Шейный отдел пищевода	
0, I, IIА (Tis -3N0M0)	1. Операция 1а. При наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 50 Гр) непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил».
IIВ, III (T1-2N1M0; T3-4N0-2M0)	1. Дистанционная радиотерапия [(РОД 1,8 Гр с подведением СОД 68,4 Гр, либо РОД 2 Гр до СОД 64–66 Гр + облучение шейно-надключичных л/узлов до СОД=44-46 Гр (при поражении шейного и верхнегрудного отделов пищевода)]. 2. Сочетанная радиотерапия (дистанционная лучевая терапия (СОД 50 Гр) + облучение шейно-надключичных л/узлов до СОД=44-46 Гр (при поражении шейного и верхнегрудного отделов пищевода) + брахитерапия (2-3 сеанса по 5 Гр до СОД 10-15 Гр)). 3. Полихимиотерапия по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил». 4. Химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 50 Гр) непрерывным курсом + облучение шейно-надключичных л/узлов до СОД=44-46 Гр + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин)+ 5-фторурацил».
Верхнегрудной отдел пищевода	
0, I, IIА, IIВ, III (Tis -3N0-2M0)	1. Операция 1а. При наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 50 Гр) непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил».
Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода	

<p>0, I, IIА, IIВ, III (Tis -3N0-2M0)</p>	<p>1. Предоперационная химиолучевая терапия (цисплатин (карбоплатин) + кселода, цисплатин (карбоплатин) + таксотер + дистанционная радиотерапия (СОД 50 Гр). 2. Операция 2а. При наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 20 Гр) непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил».</p>
<p>Для всех отделов пищевода</p>	
<p>IV, IVА, IVВ (Tis-4N0-3M1)</p>	<p>По показаниям: 1.: Дистанционная радиотерапия (СОД до 60 Гр), при появлении возможности + брахитерапия (2-3 сеанса брахитерапии по 5 Гр до СОД 10-15 Гр). 2. Паллиативно-симптоматическая брахитерапия (3 сеанса по 7 Гр, или 2 сеанса по 10 Гр). 3. Полихимиотерапия по схеме «цисплатин (карбоплатин)+ 5-фторурацил». 3. Химиолучевое лечение: радиотерапия в режиме обычного фракционирования СОД 50 Гр непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин)+ 5-фторурацил». 4. Паллиативная операция, стентирование пищевода, лазеротерапия, фотодинамическая терапия, аргоноплазменная коагуляция. 4.а. Химиолучевое лечение: радиотерапия в режиме обычного фракционирования СОД 50 Гр непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил».</p>
<p>Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к хирургическому лечению для всех отделов пищевода</p>	
<p>0 – III (Tis -4N0-2M0)</p>	<p>1. Дистанционная радиотерапия СОД 60-65 Гр или сочетанная лучевая терапия в СОД 70-75 Гр. 2. Полихимиотерапия по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил». 3. Химиолучевое лечение: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 50 Гр) непрерывным курсом + 3-4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил». 4. Для шейного и верхнегрудного отдела пищевода дополнительно облучаются шейно-надключичные л/узлы до СОД=44-46 Гр при IIВ, III стадии. 4. Для внутригрудного отдела пищевода. Сочетанная радиотерапия: дистанционная радиотерапия в режиме обычного фракционирования (СОД 50 Гр) непрерывным курсом + брахитерапия (2-3 сеанса брахитерапии по 5 Гр до СОД 10-15 Гр) + 4 курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин (карбоплатин) + 5-фторурацил».</p>

Заключение

Лечение рака пищевода остается одной из сложных и нерешенных проблем современной клинической онкологии. Причинами фатального характера заболевания являются трудности выявления ранних форм рака пищевода, что обусловлено скрытым и агрессивным течением заболевания. У 70% вновь выявленных больных диагностируется III-IV стадия заболевания [2,10]. Относительная 5-летняя выживаемость больных РП не превышает 10-15% как в России, так и в Европе [6,7].

Ранняя диссеминация опухоли объясняет плохой прогноз течения заболевания у больных раком пищевода. Так, если при локализованной форме 5-летняя выживаемость составляет 37,8%, то при наличии метастазов в лимфатических узлах она составляет уже 20-25%, а при наличии отдаленных метастазов - всего 3% [8,54,64]. При отсутствии возможности радикального лечения прогноз безнадежен и средняя продолжительность жизни составляет 5-8 месяцев [9].

В настоящее время хирургический метод остается основным в лечение больных раком пищевода, однако резектабельность рака пищевода колеблется в пределах 60-80% [2], а при местнораспространенном опухолевом процессе хирургический метод применим только у 10-30% впервые выявленных больных [10]. Результаты только хирургического метода лечения рака пищевода по-прежнему остаются неудовлетворительными. В течение первого года после операции рецидив заболевания возникает в 54-79% случаев [32]. Медиана общей выживаемости при только хирургическом методе лечения составляет всего 15 мес. [37].

Результаты последних рандомизированных исследований позволяют предложить следующие общие клинические рекомендации для их повседневного практического использования при специальном лечении рака пищевода.

При начальных операбельных стадиях рака пищевода (T1-2 N0) основным методом специального лечения является хирургический с пятилетней выживаемостью

более чем у 60% больных, а также в некоторых клинических ситуациях и при стадии заболевания 2b с применением неoadъювантной химио- или химиолучевой терапии. У больных с неоперабельными опухолями (T1-2) (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания к хирургическому лечению) и непораженными регионарными лимфатическими узлами применяется самостоятельная лучевая или химиолучевая терапия с достижением у 30-70% больных 5-летней выживаемости.

При более распространенных формах рака пищевода (>T3N0), при которых 5-летняя выживаемость наблюдается менее чем у 30% пациентов, именно химиолучевая терапия имеет определяющую роль в проведении специального лечения и получении наиболее значимых результатов у данной категории онкологических больных [20,44,46,47,62]. Для местно-распространенного операбельного рака (III стадия), неoadъювантная химио- или химиолучевая терапия с последующей операцией является вполне адекватным методом лечения для аденокарциномы пищевода. Только химиолучевое лечение следует рассматривать у пациентов с плоскоклеточными карциномами, у которых отмечается морфологический ответ на химиолучевое лечение.

В то же время, хотя, помимо хирургии, химиотерапия или химиолучевая терапии может привести к улучшению локорегионального контроля и увеличению выживаемости больных, проведение хирургического пособия всегда должно оставаться в арсенале реализации специального лечения в виде спасительной эзофагэктомии у больных раком пищевода без морфологического ответа на проведенное химио-/химиолучевое лечение или вообще не отреагировавших на него клинически.

Междисциплинарный подход, включающий в себя операцию, радиотерапию и химиотерапию, применяющиеся самостоятельно или в комбинации друг с другом, представляется наиболее перспективным в плане улучшения существующих результатов лечения рака пищевода, однако, на сегодняшний день их роль в специальном лечении

окончательно не решена и продолжает находиться в стадии интенсивных научно-клинических исследований в плане определения оптимальной терапевтической стратегии при данной онкологической патологии.

Список литературы

1. *Гордеев С.С.* American Society of Clinical Oncology (ASCO). Annual Meeting. 2010.
2. *Давыдов М.И., Стилиди И.С.* Рак пищевода. 3-е изд., испр. и доп. М. Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина. 2007. 392 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией *А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.* Москва. 2017.
4. *Иншаков Л.Н., Паламарчук Г.Ф., Кузьмин-Крутецкий М.И.* Клинико-эндоскопическая диагностика хронических заболеваний и рака пищевода. Учебное издание. Санкт-Петербург. СПбМАПО. 2011. 110 с.
5. *Канаев С.В., Щербаков А.М., Тюреева Е.И. и др.* Консервативное лечение местнораспространенного и неоперабельного рака пищевода: Возможности и перспективы. Вопросы онкологии. 2012. Т. 58. N. 2. С. 199-202.
6. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. Под редакцией проф. Ю.А. Щербука. Санкт-Петербург. 2011. 329 с.
7. *Мерабишвили В.М.* Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком пищевода (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. N. 2. С. 41-46.
8. *Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO).* Редакторы русского перевода: проф. С.А.Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова. М. Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. 436 с.

9. *Скворцов М.Б., Романовский Д.И.* Хирургическое лечение рака средне- и нижнегрудного отделов пищевода (клиническое наблюдение). Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2010. Т. 6. N. 76. Часть 1. С. 99-106.
10. *Стилиди И.С.* Рак пищевода. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М. ООО «РЛС-2004». 326 с.
11. *Almhanna K., Shridhar R., Meredith K.L.* Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Esophageal Cancer: Is There a Standard of Care. *Cancer Control*. 2013. V. 20. N. 2. P. 89 – 96.
12. *Apinop C., Puttisak P., Preecha N.* A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology*. 1994. V. 41. N. 4. P. 391-393.
13. *Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., et al.* Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. V. 19. N. 4. CD001799.
14. *Berger B., Belka C.* Evidence-based radiation oncology: oesophagus. 2009. N. 92. N. 2. P. 276–290.
15. *Bosetti C., Bertuccio P., Levi F., et al.* Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol*. 2008a; V. 19. N. 4. P. 631–640.
16. *Bosetti C., Levi F., Ferlay J., et al.* Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int. J. Cancer*. 2008b. V. 122. P. 1118–1129.
17. *Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P., et al.* Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997. V. 337. N. 3. P. 161-167.
18. *Brewster A.E., Davidson S.E., Makin W.P., et al.* Intraluminal brachytherapy using the high dose rate Microselectron in palliation of carcinoma of esophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1995. V. 7. P. 102-105.

19. *Cooper J.S., Guo M.D., Herskovic A., et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 1999. V. 281. N. 17. P. 1623-1627.
20. *Edge S., Byrd D., Compton C., et al.* AJCC cancer staging manual (7th ed). New York. NY: Springer. 2010.
21. *Engel L.S, Chow W.H., Vaughan T.L., et al.* Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J. Natl. Cancer Inst. 2003. V. 95. N. 18. P. 1404–1413.
22. *Esfehani M.H., Mahmoodzadeh H., Omranipour R.* Oesophageal perforation during neoadjuvant brachytherapy for oesophageal squamous cell carcinoma. J Egypt Natl Canc. Inst. 2015. V. 27. N. 1. P. 45-46.
23. *Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention.* Nat. Clin Pract. Gastroenterol Hepatol. 2008. V. 5. N. 9. P. 517-526.
24. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010. V.127. N. 12. P. 2893-2917.
25. *Fiorica F., Di Bona D., Schepis F., et al.* Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2004. V. 53. N. 7. P. 925-930.
26. *Fok M., Sham J.S., Choy D., et al.* Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. Surgery. 1993. V. 113. N. 2. P.138-147.
27. *Gebbski V., Burmeister B., Smithers B.M., et al.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007. V. 8. N. 3. P. 226-234.
28. *Greene F.L., Trotti A., Fritz A.G., et al.* New York: Springer-Verlag. 2009. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.
29. *Halperin E.C., Brady L.W., Perez C.A., Wazer D.E.* Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6e. Lippincott Williams & Wilkins. 2013. 1936 p.

30. *Harvey J.C., Fleischman E.H., Belloti J.E., et al.* Intracavitary radiation in treatment of advanced esophageal carcinoma. A comparison of high dose rate vs low dose rate brachytherapy. *J Surg Oncol* 1993. V. 52. N. 2. P. 101-104.
31. *Herskovic A., Martz K., al-Sarraf M., et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992. V. 326. N. 24. P. 1593–1598.
32. *Kuwano H., Nishimura Y., Oyama T., et al.* Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus.* 2015. V. 12. P. 1–30.
33. *Huang S.H. Lockwood G. Brierley J., et al.* Effect of concurrent high-dose cisplatin chemotherapy and conformal radiotherapy on cervical esophageal cancer survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. V. 71. N. 3. P. 735-740.
34. *Islami F., Boffetta P., Ren J.S., et al.* High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk - a systematic review. *Int J Cancer.* 2009. V. 125. N. 3. P. 491–524.
35. *Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.* Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* V. 60. N. 5. P. 277-300.
36. *Kamangar F., Chow W.H., Abnet C.C., et al.* Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol. Clin North Am.* 2009. V. 38. N. 1. P. 27-57.
37. *Kelsen D.P., Winter K.A., Gunderson L.L., et al.* Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007. V. 25. N. 24. P. 3719-3725.
38. *Le Prise E., Etienne P.L., Meunier B., et al.* A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994. V. 73. N. 7. P. 1779-1784.

39. *Lin J., Zeng R., Cao W., et al.* Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China. *Asian. Pac J Cancer Prev.* 2011. V. 12. N. 9. P. 2189-2192.
40. *Minsky B.D., Neuberg D., Kelsen D.P., et al.* Neoadjuvant chemotherapy plus concurrent chemotherapy and high-dose radiation for squamous cell carcinoma of the esophagus: a preliminary analysis of the phase II intergroup trial 0122. *J Clin Oncol.* 1996. V. 14. N. 1. P. 149-155.
41. *Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J., et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2002. V. 20. N. 5. P. 1167-1174.
42. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).* Esophageal Cancers and Esophagogastric Junction. Version 3. 2015.
43. *Nygaard K., Hagen S., Hansen H.S., et al.* Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg.* 1992. V. 16. N. 6. P. 1104-1109.
44. *Okawa T., Dokiya T., Nishio M., et al.* Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999. V. 45. N. 3. P. 623-628.
45. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA. Cancer. J Clin.* 2005. V. 55. N. 2. P. 74-108.
46. *Pasquier D., Mirabel X., Adenis A., et al.* External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. V. 65. N. 5. P. 1456-1461.
47. *Sai H., Mitsumori M., Araki N., et al.* Long-term results of definitive radiotherapy for stage I esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005. V. 62. N. 5. P. 1339-1344.

48. *Shridhar R., Almhanna K., Meredith K.L., et al.* Radiation Therapy and Esophageal Cancer. *Cancer. Control.* 2013. V. 20. N. 2 P. 92-110.
49. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* V. 66. N. 1. P. 7-30.
50. *Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M., et al.* Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011. V. 12. N. 7. P. 681-692.
51. *Sur R.K., Singh D.P., Sharma S.C., et al.* Radiation therapy of esophageal cancer: Role of high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992. V. 22. N. 5. P. 1043-1046.
52. *Sur R.K., Kochhar R., Negi P.S., Gupta B.D.* High dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of esophageal carcinoma. *Endocurietherapy/ Hyperthermia Oncol.* 1994. V. 10. P. 25-29.
53. *Sykes A.J.* Radical radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: an effective alternative to surgery. *Radiotherapy and Oncology.* 1998. V. 48. N. 1. P. 15-21.
54. *Tachimori Y., Ozawa S., Fujishiro M. et al.* Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2006. *Esophagus.* 2013. V. 11. P. 21-47.
55. *Teniere P., Hay J.M., Fingerhut A., et al.* Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* 1991. V. 173. N. 2. P. 123-130.
56. *Tepper J., Krasna M.J., Niedzwiecki D., et al.* Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008. V. 26. N. 7. P. 1086-1092.
57. *Urba S.G., Orringer M.B., Turrisi A., et al.* Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001. V. 19. N. 2. P. 305-313.

58. *Walsh T.N., Noonan N., Hollywood D., et al.* A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996. V. 335. N. 7. P. 462-467.
59. *World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.* GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Online]. International Agency for Research on Cancer. 2012. <http://globocan.iarc.fr>.
60. *Wu K.L., Chen G.Y., Xu Z.Y., et al.* Tree-dimensional conformal radiation therapy for squamous cell of the esophagus: a prospective phase I/II study. *Radiotherapy and Oncology.* 2009. N. 93. N. 3. P. 454–457.
61. *Wu M., Liu A.M, Kampman E., et al.* Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2009. V. 124. N. 8. P. 1907–1913.
62. *Yamada K., Murakami M., Okamoto Y., et al.* Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. V. 64. N. 4. P. 1106-1111.
63. *Yin W.* Brachytherapy of carcinoma of the esophagus in China, 1970-1974 and 1982-1984. In: *Proc. Remote Afterloading. Brachytherapy Meeting.* 1989. P. 34–35.
64. *Zhang Y.* Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013. V. 19. N. 34. P. 5598-5606.