

УДК 616.329-006.6-089.819.5-072.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

Внутрипросветная хирургия стенозирующего рака пищевода

А.Н. Туманина¹, В.И. Апанасевич², А.А. Полежаев², М.В. Волков¹, Л.И. Гурина¹,
А.Ю. Тарасенко¹, Б.Г. Номоконов¹

¹ Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, Россия;

² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Обсуждаются вопросы эффективности лечения стенозирующего рака пищевода и пути мультимодального подхода к терапии данной патологии. Рассматриваются возможности внутрипросветной хирургии (фотодинамической терапии и стентирования), как альтернативы оперативному лечению, позволяющей улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов со стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта.

Ключевые слова: рак пищевода, стентирование, фотодинамическая терапия

Поступила в редакцию 16.03.2020 г. Получена после доработки 20.11.2020 г.

Для цитирования: Туманина А.Н., Апанасевич В.И., Полежаев А.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Тарасенко А.Ю., Номоконов Б.Г. Внутрипросветная хирургия стенозирующего рака пищевода. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

Для корреспонденции: Туманина Анна Николаевна – заведующая отделением эндоскопии ПКОД (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 59); ORCID: 0000-0002-2265-4676; e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

Intraluminal surgery of stenotic cancer of the esophagus

A.N. Tumanina,¹ V.I. Apanasevich,² A.A. Polezhaev,² M.V. Volkov,¹ L.I. Gurina,¹
A.Yu. Tarasenko,¹ B.G. Nomokonov¹

¹ Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Vladivostok, Russia;

² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Summary: Issues on the effectiveness of stenotic esophagus cancer and the ways of multimodal approach to the therapy of such kind of pathology are being discussed. The possibility of the intraluminal surgery (photodynamic therapy and stenting) as an alternative to operative treatment is discussed. It allows to improve the quality and to prolong life of the patients having stenotic cancer of the upper part of the digestive tract.

Keywords: esophageal cancer, stenting, photodynamic therapy

Received 16 March 2020; Revised 20 November 2020

For citation: Tumanina AN, Apanasevich VI, Polezhaev AA, Volkov MV, Gurina LI, Tarasenko AYU, Nomokonov BG. Intraluminal surgery of stenotic cancer of the esophagus. *Pacific Medical Journal*. 2021;1:20–3. doi: 10.34215/1609-1175-2021-1-20-23

Corresponding author: Anna N. Tumanina, MD, head of the Endoscopic Department, Primorsky Regional Oncological Dispensary (59 Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-2265-4676; e-mail: tumanina.a.n@mail.ru

Рак пищевода (РП) – одна из наименее исследованных и наиболее агрессивных по течению и прогнозу злокачественных эпителиальных опухолей человека. Это новообразование стоит на 8-м месте в структуре онкологической заболеваемости и на 6-м – среди причин онкологической смертности в мире [1, 2]. Несмотря на то, что в последние годы особое внимание специалистов было обращено на разработку новых методов диагностики и лечения раннего РП, доля пациентов, выявленных на III–IV ст. заболевания, по-прежнему остается высокой, доходя до 70% [3, 4]. Относительная 5-летняя выживаемость этой категории больных, как в России, так и в Европе, составляет 10–15% [3]. В половине случаев первым и основным клиническим симптомом РП становится дисфагия, возникающая при сужении просвета органа на 50–70% [5–7]. В подобной ситуации возможности хирургического, лучевого, комбинированного и комплексного лечения ограничены [1–3, 7]. Также необходимо отметить, что 5-летняя выживаемость при РП со стенозом значительно ниже, чем без стеноза,

и опухолевое сужение пищевода до лечения – один из самых неблагоприятных факторов, ограничивающих этот показатель [8]. Кроме того, в четверти подобных ситуаций радикальное хирургическое вмешательство не может быть осуществлено из-за тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений.

Хирургическая операция традиционно считается стандартом лечением РП [9]. Однако среднее время выживания пациентов при радикальном вмешательстве здесь редко превышает 18 месяцев [6]. Главной целью хирургического лечения стенозирующего РП считается продление жизни и создание комфортных условий питания путем одномоментного восстановления непрерывности пищеварительного тракта [5, 10]. Тем не менее результаты только хирургического лечения РП остаются неудовлетворительными. Об этом свидетельствует высокая частота рецидивов опухоли в зоне анастомоза и оставшейся части пищевода, которая, по данным литературы, колеблется в широких пределах – от 11 до 90%, и эти рецидивы

чаще диагностируются в течение 6–10 месяцев после операции [2, 4]. Большинство авторов указывает, что перспектива лечения РП напрямую зависит от стадии заболевания [10, 11]. При наличии лимфогенных метастазов категории N₁ 5-летняя выживаемость при РП не превышает 18–20%. При III клинической стадии неудаляемой местно-распространенной опухоли пищевода рекомендована самостоятельная химиолучевая терапия (режим аналогичный, применяемый при операбельных опухолях) [12]. Тактика лечения РП не зависит от исходной резектабельности метастатических очагов. При наличии отдаленных метастазов оперативное лечение не улучшает прогноз заболевания, но увеличивает скорость его прогрессирования и сужает возможности паллиативной химио- или химиолучевой терапии в связи с длительным периодом реабилитации после хирургического вмешательства [13].

Сегодня мультимодальное лечение, включающее в себя лучевую терапию, брахитерапию, химиотерапию и эндоскопические методы, считается наиболее актуальным при паллиативной помощи, позволяя улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с III–IV стадией РП [2, 4, 5, 13]. Лучевое воздействие – метод выбора, после которого сохраняется высокая вероятность рецидива заболевания с развитием стеноза. Кроме того, после лучевого лечения в дозах, соответствующих радикальной программе, повторное облучение становится невозможным. Хотя брахитерапия считается эффективным методом лечения РП, следует отметить, что ее применение при стенозирующей опухоли возможно только при сохраненном просвете пищевода, достаточном для установки эндопротеза. В случае же выраженного стеноза требуется предварительная эндоскопическая реканализация этого отдела желудочно-кишечного тракта. Моно- или полихимиотерапия в качестве самостоятельного метода восстановления проходимости пищеварительной трубки при стенозирующем РП малоэффективна [4, 5]. К наиболее перспективным в этом направлении в настоящее время относят эндоскопические технологии: дилатацию, реканализацию (путем электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции, фотодинамической терапии) и эндопротезирование [5, 14]. Существует несколько методов интервенционной эндоскопии, призванных устранить дисфагию: 1) механические (дилатации и стентирование пищевода) и 2) абляционные, дополненные химическим или физическим воздействием [6]. Их использование позволяет успешно бороться с дисфагией, становящейся главной проблемой на пути к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов со стенозирующим РП [5, 6, 14].

Первоочередной задачей лечения стенозирующего РП считается устранение дисфагии [4, 15]. Однако главной проблемой эндоскопических паллиативных вмешательств при опухолях пищевода считается кратковременность эффекта [6]. Опухолевая прогрессия быстро нивелирует достигнутые результаты и вынуждает проводить повторные манипуляции с повышенным риском осложнений. В этом аспекте к более перспективным

относят интубацию. Лечение опухолевой обструкции пищевода с помощью паллиативного эндопротезирования используется уже более 100 лет [6, 14]. Первый примитивный стент был использован для интубации стенозированного пищевода еще в 1885 г. В 70–80-х годах XX века применялись жесткие и полужесткие стенты, а с 1990-х годов стали доступны непокрытые, частично и полностью покрытые саморасширяющиеся устройства [6, 14]. В настоящее время пищеводные стенты изготавливаются из металлических сплавов и прочных полимеров [6]. Но несмотря на современные технологические разработки и простоту стентирования пищевода и сегодня не лишено опасных для жизни осложнений. Тем не менее оно служит альтернативой хирургической гастроеюностомии, обеспечивая возможность орального питания, улучшения метаболического статуса и комфорта жизни, а также дает возможность пациентам получить основное лечение в полном объеме [9, 14].

Использование современных саморасправляющихся металлических стентов для восстановления проходимости пищевода относится к безопасным и экономически эффективным процедурам. Разработка и внедрение в практику саморасправляющихся гибких стентов были направлены на уменьшение частоты осложнений, связанных как с процедурой установки, так и с самими стентами. Существует несколько вариантов саморасправляющихся стентов в зависимости от их покрытия: покрытые, частично покрытые и полностью покрытые устройства. Для каждого из вариантов разработаны показания и определен приоритет в использовании. Так, пациентам с обструктивным РП рекомендуется устанавливать только покрытые или частично покрытые стенты [9, 14]. Первые применяются для предотвращения врастания опухолевой ткани в просвет устройства и для прикрытия пищеводных свищей, однако эти стенты более, чем другие, склонны к миграции. Последнюю проблему решают частично покрытые стенты, которые имеют небольшую часть «голового» металла на концах, что препятствует их миграции [14].

К одним из наиболее частых осложнений стентирования пищевода при раке относится врастание опухоли или грануляционной ткани в просвет устройства или разрастание их на концах стента [5]. Доля таких осложнений составляет 4–47%, и она становится выше при использовании непокрытых стентов. При частично покрытых стентах врастание грануляций может происходить только на непокрытых концах и наблюдается в 3–18% случаев. Другим наиболее частым осложнением считается миграция стента, частота которой достигает 36% [6, 13, 14, 16].

Размещение пищеводных стентов может быть связано с несколькими проблемами в зависимости от местоположения стриктур в пищеводе [13]. При поражении шейного отдела возникает проблема, связанная с жалобами на боли в груди и с такими осложнениями, как перфорация, проксимальная миграция и аспирационная пневмония [6, 14]. E.M. Verschuur et al. [16] у 104 пациентов со злокачественными стриктурами

верхней трети пищевода добились успеха стентирования в 96 % наблюдений благодаря адекватному обезболиванию не только во время манипуляции, но и за сутки до ее проведения: в среднем улучшение проходимости было оценено по шкале от 3 до 1 балла, а частота закрытия свищей составила 79 %.

Многие авторы утверждают, что химиотерапия или химиолучевое лечение не способствуют миграции стентов [6]. В рандомизированном исследовании по стентированию при неоперабельном раке желудка Н. Lee et al. [17] наблюдали статистически значимые различия в миграции и обструкции для непокрытых и покрытых стентов. Имеются разные мнения в отношении зависимости частоты миграции стентов от их диаметра, однако полагаясь на собственные исследования [15] и данные других авторов [6] можно заключить, что подобная зависимость отсутствует. С другой стороны, использование стентирующих конструкций большего диаметра увеличивает вероятность перфорации и кровотечения [7, 10].

Стентирование пищевода при злокачественных опухолях может позволить провести химиотерапию или химиолучевое лечение, облегчающее дисфагию и восстанавливающее оральное питание – Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии рекомендует именно их применение. Однако единство мнений о времени химиотерапии – до стентирования или после него – у специалистов отсутствует. Кроме того, адьювантная терапия РП связана с риском жизнеугрожающих осложнений. К наиболее частым и тяжелым из них относятся кровотечения и перфорации, предоперационная смертность при которых составляет 0,5–7 %, и 30-дневная смертность – 7–18 % [6]. А. Мосану et al. [13] сообщали о случае смерти в результате формирования свища между пищеводом и левым предсердием после лучевой терапии. Авторы предлагали применение процедуры стентирования только у тех пациентов, которые не реагируют на химиотерапию или химиолучевое лечение. Тем не менее считается, что стентирование при РП – наиболее безопасная и эффективная процедура, которая уменьшает степень дисфагии в 96 % случаев [8, 13].

Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии (ФДТ), которая основана на использовании фотосенсибилизаторов, активируемых светом. ФДТ относится к альтернативным методам лечения распространенного и стенозирующего РП, а также показана пациентам с поверхностной формой рака, имеющим противопоказания к радикальному вмешательству. Недавние исследования показали положительную роль ФДТ в лечении рецидивирующего РП после окончательной химиорадиотерапии [4, 8].

ФДТ относится к двухкомпонентным методикам. Одним компонентом считается фотосенсибилизатор, накапливающийся в опухоли и задерживающийся в ней дольше, чем в нормальных тканях. Другим компонентом служит световое воздействие (лазер). При локальном облучении опухоли светом определенной

длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на опухолевые клетки [12, 13]. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью. Кроме прямого токсического воздействия на злокачественные клетки важную роль в механизме деструкции играют следующие процессы: нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов, стимуляция апоптоза, гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками, цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции факторов некроза опухоли, активацией макрофагов и лимфоцитов. ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) [5, 12]. Ее особенность – избирательность, или локальность, фотодинамического воздействия, которое обеспечивается селективностью накопления фотосенсибилизатора, направленным локальным лазерным излучением, отсутствием рисков хирургического вмешательства и тяжелых местных и системных осложнений лечения. В отличие от лучевого метода сеансы ФДТ можно проводить неоднократно, при рецидивах заболевания не опасаясь местных осложнений. Метод также обеспечивает вируцидный эффект (в отношении вируса папилломы человека), обладает бактерицидным и иммуномодулирующим действием [3, 11].

К основным компонентам фотодинамической реакции относится фотосенсибилизатор – вещество, повышающее чувствительность тканей к свету. На протяжении многих лет в мировой практике использовались только фотосенсибилизаторы порфиринового ряда, которые обладали рядом недостатков: невысокой терапевтической активностью, а также длительным периодом выведения из организма. В настоящее время применяют фотосенсибилизаторы второго поколения – хлорины (фотодитазин, радохлорин и др.): композиция из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы с гидрированным кольцом D, основой из которых (80–90 %) хлорин Е6. Считается, что это вещество соответствует требованиям, предъявляемым к «идеальному фотосенсибилизатору» [3].

При распространенном РП ФДТ проводится с паллиативной целью для устранения дисфагии, используется как самостоятельный метод и как компонент мультимодального лечения в сочетании с химиорадиотерапией и другими воздействиями [5, 7, 13].

ФДТ была впервые применена для лечения РП в 1980-х годах. С тех пор показания для нее были расширены за счет рака желудка, рака толстой кишки и ряда других злокачественных новообразований, таких как рак кожи и рак легких. ФДТ оказалась эффективной у 90 % пациентов со стенозирующим РП в течение четырех недель после манипуляции и с интервалом без дисфагии 80 дней [16, 17]. В комплексе с лучевой терапией ФДТ требует меньшего количества процедур

и инициирует лучший эффект [4, 7, 12]. Положительные результаты ФДТ после химиолучевого лечения были получены у 59,5% больных с резидуальной опухолью пищевода (кроме того, 5-летняя выживаемость без прогрессирования здесь была на уровне 20,7%) [7]. При ретроспективном анализе 250 случаев неоперабельного РП с мультимодальным лечением, включавшим ФДТ, было показано, что если она использовалась в качестве начального этапа лечения, средняя выживаемость пациентов составила 50,9 месяца. Если же изначально применялись другие варианты воздействия (эндоскопическая дилатация, эндолуминая брахитерапия, лучевая и/или химиотерапия, стентирование или паллиативная резекция), этот показатель равнялся 17,3 месяца [12].

У пациентов с распространенным РП дисфагия считается симптомом с самым сильным воздействием на качество жизни [15]. ФДТ относится к эффективным и безопасным методам ее устранения у пациентов с местно-распространенным РП. Что касается лечения сложных поражений, то ФДТ имеет значительное преимущество по сравнению со стентированием при раке верхней трети пищевода и может быть методом выбора у пациентов этой категории [4].

Заключение

Паллиативная эзофагэктомия, редко проводится у пациентов с РП, так как это связано с распространенностью процесса, высокой смертностью и ухудшением качества жизни. Химиотерапия совместно с лучевой терапией уменьшает дисфагию эффективнее, чем только лучевая терапия, однако инициируют больше осложнений, при этом интервал до улучшения может превышать и так короткую ожидаемую продолжительность жизни пациентов. Таким образом, разработка и клиническое внедрение комплексной эндоскопической методики восстановления естественного питания с использованием эндоскопических методов лечения, таких как стентирование пищевода и ФДТ, позволяют улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АНТ, ВИА, ААП, АЮТ

Сбор и обработка материала – МВВ, ААП, БГН

Написание текста – ВИА, БГН

Редактирование – МВВ, ЛИГ, ААП

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019:250. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNI OI P.A. Herzen; 2019:250 (in Russ).]
- Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;4:21–30. [Skvortsov MB. *Esophageal cancer: Surgical treatment*. *Siberian Medical Journal*. 2011;4:21–30 (in Russ).]
- Соколов В.В., Филоненко Е.В., Карпова Е.С. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014;1:58–9. [Sokolov VV, Filonenko EV, Karpova ES. *Photodynamic therapy of early cancer of the esophagus and stomach*. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2014;1:58–9 (in Russ).]
- Yano T, Kasai H, Horimatsu T, Yoshimura K, Teramukai S, Morita S, Tada H, et al. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(13):22135–44.
- Mao A. Interventional therapy of esophageal cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016;3(2):59–68.
- Janusz R, Kuźdzał W, Kuźdzał J. Stenting in palliation of unresectable esophageal cancer. *World J Surg*. 2018;42(12):3988–96.
- Yano T, Hatogai K, Morimoto H, Yoda Y, Kaneko K. Photodynamic therapy for esophageal cancer. *Ann Transl Med*. 2014;2(3):29.
- Deng HY, Alai G, Luo J, Li G, Zhuo ZG, Lin YD. Cancerous esophageal stenosis before treatment was significantly correlated to poor prognosis of patients with esophageal cancer: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4212–9.
- Kitagawa Y, Uno T, Oyama T, Kato K, Kato H, Kawakubo H, et al. Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan esophageal society: Part 2. *Esophagus*. 2019;16(1):25–43.
- Чернусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П., Осминин С.В., Чесарев А.А. Хирургическое лечение больных местно-распространенным и генерализованным раком пищевода. *Онкология (журнал им. П.А. Герцена)*. 2018;7(4):15–9. [Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP, Osminin SV, Chesarev AA. *Surgical treatment of patients with locally advanced and generalized cancer of the esophagus*. *Oncology (Magazine them PA Herzen)*. 2018;7(4):15–9. (in Russ).]
- Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шаров В.Л., Майоров Г.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия пищевода. *Фотодинамическая терапия и фотодинамика*. 2013;3:46. [Stranadko EF, Mazurin VS, Sharov VL, Mayorov GA. *Endoscopic photodynamic therapy of the esophagus*. *Photodynamic therapy and photodynamics*. 2013;3:46 (in Russ).]
- Lindenmann J, Matzi V, Neuboeck N, Anegg U, Baumgartner E, Maier A, et al. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: Clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. *Lasers Surg Med*. 2012;44(3):189–98.
- Mocanu A, Bârla R, Hoara P, Constantinoiu S. Endoscopic palliation of advanced esophageal cancer. *J Med Life*. 2015;8(2):193–201.
- Persson J, Smedh U, Johnsson A, Ohlin B, Sundbom M, Nilsson M, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: Results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2017;31(10):4025–33.
- Туманина А.Н., Полежаев А.А. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака пищевода. *Тихоокеанский мед. журнал*. 2005;4:75–7. [Tumanina AN, Polezhaev AA. *Experience in the use of photodynamic therapy in the treatment of locally advanced cancer of the esophagus*. *Pacific Medical Journal*. 2005;4:75–7 (in Russ).]
- Verschuur EM, Homs MY, Steyerberg EW, Haringsma J, Wahab PJ, Kuipers EJ, Siersema PD. A new esophageal stent design (Niti-S stent) for the prevention of migration: A prospective study in 42 patients. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(1):134–40.
- Lee H, Min BH, Lee JH, Shin CM, Kim Y, Chung H, Lee SH. Covered metallic stents with an anti-migration design vs uncovered stents for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: A multicenter, randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(10):1440–9.