

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Ю.В. Рудык<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,2</sup>, А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>,  
Е.Н. Самцов<sup>1</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>, И.Н. Савельев<sup>1</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>  
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск<sup>2</sup>  
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: yuri11999@gmail.com<sup>1</sup>

Проведен анализ непосредственной и отдаленной эффективности комбинированного лечения больных раком пищевода II–III стадии с применением неоадьювантной химиотерапии. В основной группе (n=18) больным назначалось 2 курса химиотерапии по схеме гемзар + цисплатин с последующей радикальной операцией, в контрольной группе (n=20) проводилось хирургическое лечение. В результате неоадьювантного лечения непосредственная эффективность химиотерапии составила 38,9 %, полная регрессия наблюдалась у 1 (5,6 %) больного. Лечение отличалось удовлетворительной переносимостью и низкой токсичностью. Уровень послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах значимо не отличался – 22,2 % и 25,0 % соответственно (p>0,05). Комбинированное лечение рака пищевода с применением неоадьювантной химиотерапии позволило значимо увеличить показатели двухлетней общей и безрецидивной выживаемости – 87,5 ± 8,2 % и 87,5 ± 8,2 % по сравнению с группой контроля – 63,2 ± 11,1 % и 47,4 ± 11,4 % соответственно (p<0,05).

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированное лечение, неоадьювантная химиотерапия, непосредственные и отдаленные результаты лечения.

### EFFICACY OF COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL CANCER

Yu.V. Rudyk<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,2</sup>, A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, E.N. Samtsov<sup>1</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>, I.N. Savelyev<sup>1</sup>  
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>1</sup>,  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>  
12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: yuri11999@gmail.com<sup>1</sup>

Short-and long-term results of combined modality treatment including neoadjuvant chemotherapy were analyzed in patients with stage II-III esophageal cancer. Group I patients (n=18) received 2 courses of combined gemzar/cisplatin chemotherapy followed by radical surgery. The control group patients (n=20) underwent surgery alone. In the adjuvant chemotherapy group, the rate of immediate response was 38.9 % and complete response was observed in 1 (5.6 %) patient. Treatment was well tolerated by patients. The rates of postoperative complications did not significantly differ between the groups (22.2 % and 25.0 %, respectively, p>0.05). Combined modality treatment including neoadjuvant chemotherapy provided better 2-year overall and relapse-free survival rates than surgery alone (87.5 ± 8.2 % and 87.5 ± 8.2 % compared to 63.2 ± 11.1 % and 47.4 ± 11.4 %, respectively, p<0.05).

Key words: esophageal cancer, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy, short-and long-term treatment results.

В последние годы в России отмечается рост заболеваемости раком пищевода, с 2005 по 2010 г. абсолютное число вновь выявленных больных раком пищевода (РП) у мужчин выросло на 5,3 %, у женщин – на 0,4 %. Наиболее часто РП развивается в возрасте 50–60 лет, мужчины заболевают в 6,7 раза чаще. При этом, несмотря на совершенствование методов диагностики, в большинстве случаев выявляется местнораспространенный рак пищевода,

что негативно сказывается на результатах лечения. Так, в 2012 г. в нашей стране зарегистрировано 6970 первичных больных РП, из них II–III стадия процесса диагностирована в 61,2 % случаев, IV стадия – в 29,2 %, общая одногодичная летальность достигла 59,4 % [4, 5].

В России подавляющее число больных имеют плоскоклеточный рак (70–95 %). Однако в зарубежных странах, прежде всего в США и в

государствах Западной Европы, последние 10–15 лет наблюдается тенденция к росту доли аденокарцином, что большинство авторов объясняют увеличением частоты встречаемости пищевода Барретта и связывают с эпидемией ожирения и высокой заболеваемостью рефлюкс-эзофагитом. В результате в верхней и средней третях пищевода преимущественно диагностируются плоскоклеточные опухоли (56 %), а в нижней трети – аденокарцинома (43 %) [3, 6].

Лечение рака пищевода до настоящего времени остается актуальной проблемой современной онкологии. Хирургическое вмешательство остается основным эффективным методом лечения РП. Частота радикальных операций пищевода при выполнении трансторакальной эзофагэктомии составляет 60–90 %, послеоперационная летальность – 1,5–23 %. Результаты хирургического лечения в первую очередь зависят от распространенности опухолевого процесса, наличие регионарных метастазов снижает 5-летнюю выживаемость с 40–45 % до 10–25 %, а при выходе опухоли за пределы стенки органа ни один больной не доживает до 5 лет после оперативного лечения [2, 8].

Представленные данные свидетельствуют о том, что рассчитывать на улучшение результатов лечения рака пищевода возможно за счет комбинированного лечения с применением различных вариантов неoadъювантной терапии. Основной целью предоперационной химиотерапии при операбельном РП являются уменьшение размеров опухоли и создание условий для выполнения операции меньшего объема, а также воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания [7]. При раке пищевода наиболее часто используются 5-фторурацил, паклитаксел, иринотекан в комбинации с препаратами платины, при этом лечебные эффекты регистрируются у 44–55 % больных. Причем частота опухолевой регрессии не зависит от гистотипа опухоли. По данным М.И. Давыдова с соавт. [2], при проведении предоперационной химиотерапии по схеме FLEP (5-фторурацил, этопозид, цисплатин, лейковорин) у большинства больных отмечалась полная и частичная регрессия опухоли (80,6 %), что позволило повысить частоту радикальных резекций (R0) до 86,7 %, в контрольной группе – 63,6 %, без увеличения послеоперационной летальности. Представляет интерес мета-анализ, в котором сравнивается

эффективность предоперационной химиотерапии и оперативного лечения в самостоятельном варианте у 2051 больного раком пищевода [11]. В группах предоперационной химиотерапии в разных исследованиях частота объективного эффекта колебалась от 15 до 60 %, а полная регрессия опухоли, подтвержденная морфологически, отмечена у 4–7 % больных, что сочеталось с достоверным увеличением продолжительности жизни. Таким образом, на основании вышеизложенного представляется крайне актуальным развитие комбинированных методов лечения местнораспространенного рака пищевода за счет использования системных видов противоопухолевого воздействия.

**Цель исследования** – изучить эффективность и переносимость комбинированного лечения рака пищевода с использованием неoadъювантной химиотерапии и радикальной операции.

#### **Материал и методы**

В торакоабдоминальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН проведено лечение 38 больных раком пищевода II–III стадии с морфологически верифицированным диагнозом. Основную группу составили 18 больных, у которых было проведено комбинированное лечение, включающее 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин и радикальную операцию. Контрольную группу составили 20 больных, которым выполнялась радикальная операция. Распределение больных по группам проводилось методом «случай-контроль».

Наибольшее число больных было в возрасте от 55 до 65 лет (88,5 %). Соотношение заболевших мужчин и женщин составило 6:1. В основной и контрольной группах наиболее часто отмечалось поражение среднегрудного отдела пищевода – 18 (47,4 %), затем нижнегрудного – 11 (28,9 %) и абдоминального отдела пищевода – 9 (23,7 %) (табл. 1). Окончательная стадия заболевания устанавливалась после операции в соответствии с классификацией Международного противоракового союза по системе TNM: IA стадия – 9 (23,7 %), IB стадия – 12 (31,6 %), III стадия – 17 (44,7 %) больных (табл. 1). По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный рак – 35 (92,1 %), аденокарцинома – 3 (7,9 %). Необходимо отметить, что аденокарцинома во всех случаях выявлялась в абдоминальном отделе пищевода. По основным прогностическим признакам группы были сопоставлены.

ставимы. Имеющиеся различия в группах были статистически не значимы, что позволило провести сравнительный анализ результатов лечения.

Больным основной группы на первом этапе комбинированного лечения проводилось 2 курса неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме гемцитабин – 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день. Интервал между курсами химиотерапии и хирургическим лечением составлял 3–4 нед. Далее у всех больных в основной и контрольной группах выполнялась радикальная операция – расширенная субтотальная резекция пищевода с 2-зональной (2F) лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступа с одномоментной эзофагопластикой. При выполнении реконструктивного этапа операции выбор метода пластики зависел от уровня поражения и резекции пищевода, а также индивидуальных особенностей больного. Наиболее часто использовался широкий желудочный стебель (операция типа Льюиса) – 27 (71,0 %), значительно реже изоперистальтическая пластика проводилась левой половиной толстой кишки – 8 (21,1 %) или тонкой кишкой – 3 (7,9 %) (табл. 2).

Непосредственный объективный ответ опухоли на проведение НАХТ определялся по шкале

RECIST, токсичность химиотерапии – по шкале CTC-NCIC. Для изучения особенностей течения послеоперационного периода использовался комплекс инструментальных исследований, клинических данных и лабораторных показателей. Для статистического анализа применялись стандартные методы медико-биологической статистики. Сравнительный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента (t). Оценка эффективности методов лечения дана на основании изучения сроков и частоты появления рецидивов и метастазов. Кривые наблюдаемой 2-летней выживаемости строились по методу Каплана – Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по F-критерию Кокса.

#### Результаты и обсуждение

В основной группе непосредственная общая эффективность НАХТ по схеме гемцитабин/цисплатин составила 38,9 %, из них частичная регрессия – 6 (33,3 %) больных, полная регрессия – 1 (5,6 %) больной. Стабилизация процесса была самой частой формой ответа опухоли на химиотерапию, она зафиксирована в 9 (50,0 %) случаях, прогрессирование опухолевого процесса наблюдалось у 2 (11,1 %) больных. Следует отметить, что гистотип опухоли у больных с прогрессированием в 1 случае был представлен аденокарциномой, в

Таблица 1

#### Характеристика групп больных

Параметры	НАХТ + операция (n=18)	Операция (n=20)	Всего (n=38)
Локализация опухоли			
Среднегрудной отдел	9 (50,0 %)	9 (45,0 %)	18 (47,4 %)
Нижнегрудной отдел	5 (27,8 %)	6 (30,0 %)	11 (28,9 %)
Абдоминальный отдел	4 (22,2 %)	5 (25,0 %)	9 (23,7 %)
Стадия процесса			
ПА (T <sub>2-3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	4 (22,2 %)	5 (25,0 %)	9 (23,7 %)
ПВ (T <sub>1-2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> )	5 (27,8 %)	7 (35,0 %)	12 (31,6 %)
III (T <sub>3-4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>люб</sub> M <sub>0</sub> )	9 (50,0 %)	8 (40,0 %)	17 (44,7 %)
Гистотип опухоли			
Плоскоклеточный рак	17 (94,4 %)	18 (90,0 %)	35 (92,1 %)
Аденокарцинома	1 (5,6 %)	2 (10,0 %)	3 (7,9 %)

Таблица 2

#### Методика эзофагопластики в сравниваемых группах

Метод эзофагопластики	НАХТ + операция (n=18)	Операция (n=20)	Всего (n=38)
Желудочным стеблем	14 (77,8 %)	13 (65,0 %)	27 (71,0 %)
Толстой кишкой	3 (16,7 %)	5 (25,0 %)	8 (21,1 %)
Тонкой кишкой	1 (5,5 %)	2 (10,0 %)	3 (7,9 %)

1 случае – низкодифференцированным плоскоклеточным раком. По данным литературы [3, 10, 12, 13], при проведении химиотерапии по поводу рака пищевода показатели общей эффективности варьируют в пределах 37,1–80,6 %, что в целом согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании.

Из непосредственных побочных реакций химиотерапии наиболее часто встречалась тошнота/рвота – 10 (55,5 %) случаев. Гематологическая токсичность была представлена тромбоцитопенией в 9 (50,0 %) случаях, в том числе I–II степени – в 7 (38,9 %), III степени – в 2 (11,1 %) и лейкопенией I–II степени – в 4 (22,2 %). Из негематологических осложнений чаще регистрировалась нефротоксичность – 4 (22,2 %) случая. Аллергические реакции зафиксированы у 8 (44,4 %) больных. Таким образом, при проведении химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин отмечен приемлемый профиль токсичности, удовлетворительная переносимость и безопасность данной комбинации. Развившиеся осложнения носили кратковременный, нестойкий характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии, что согласуется с данными литературы [12, 13].

Несмотря на то, что в основной группе хирургическое лечение проводилось после НАХТ, интраоперационных осложнений в сравниваемых группах не было. Значительное внимание уделялось особенностям течения послеоперационного периода. В среднем послеоперационный период в обеих группах длился 12–14 сут. Нахождение в отделении интенсивной терапии, как правило, не превышало 5 сут. Отделяемое по дренажам из плевральной и брюшной полости (200–250 мл) носило серозно-геморрагический характер и наблюдалось

в течение 2–3 сут. Гематологических особенностей в сравниваемых группах отмечено не было.

В оценке непосредственных результатов комбинированного лечения больных раком пищевода важным критерием является характеристика послеоперационных осложнений и летальности. Количество послеоперационных осложнений в основной группе (22,2 %) значимо не отличалось от группы контроля (25,0 %) ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что общее количество осложнений превышало общее число больных, так как у некоторых больных развилось несколько осложнений (табл. 3).

При анализе структуры осложнений отмечено, что наиболее грозными осложнениями являлись недостаточность внутригрудного анастомоза или нарушения трофики интраоракальных трансплантатов с последующим частичным и/или тотальным некрозом, в 3 (7,9 %) случаях это привело к развитию эмпиемы плевры на стороне поражения (табл. 3). Эти неблагоприятные явления мы связываем, в первую очередь, с нарушением микроциркуляции в трансплантате, что служило причиной возникновения острых трофических эрозий и язв в трансплантате. Этим больным ( $n=5$ ) потребовалось повторное оперативное вмешательство с целью санации плевральной полости и дополнительного дренирования, 3 случая были купированы, 2 больных (по одному в каждой группе) погибли от развившихся осложнений. В итоге послеоперационная летальность в основной группе составила 11,1 %, умерло 2 больных (второй пациент скончался от сердечно-сосудистой недостаточности, обусловленной сопутствующей кардиальной патологией), в контрольной – 5,0 % (умер 1 больной). Статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено ( $p>0,05$ ). При анализе особенностей

Таблица 3

### Частота и характер послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	НАХТ + операция ( $n=18$ )	Операция ( $n=20$ )
Больных с осложнениями	4 (22,2 %)	5 (25,0 %)
Недостаточность внутригрудного анастомоза	-	1 (5,0 %)
Апикальный некроз тонкокишечного трансплантата	1 (5,5 %)	1 (5,0 %)
Острая перфоративная язва гастротрансплантата	-	1 (5,0 %)
Некроз гастротрансплантата	1 (5,5 %)	-
Эмпиема плевры	1 (5,5 %)	2 (10,0 %)
Послеоперационная пневмония	2 (11,1 %)	2 (10,0 %)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1 (5,5 %)	-
Нагноение раны	1 (5,5 %)	1 (5,0 %)

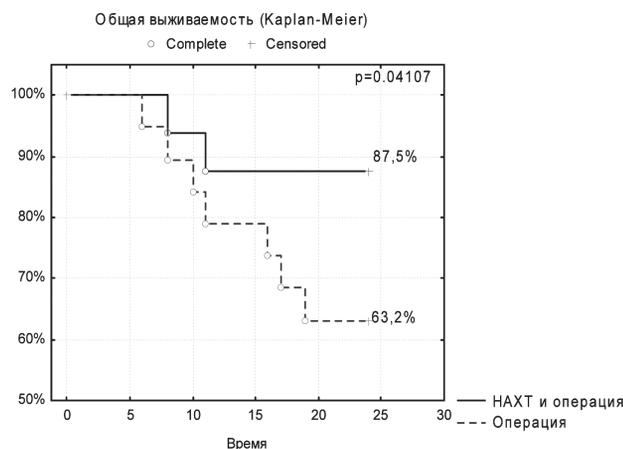


Рис. 1. Показатели общей 2-летней выживаемости больных раком пищевода II–III стадии в зависимости от метода лечения

послеоперационного периода в зависимости от способа эзофагопластики обращает на себя внимание высокий уровень апикальных некрозов тонкокишечного трансплантата, которые возникли в 2 из 3 выполненных операций. В дальнейшем мы отказались от подобных вмешательств в пользу гастро- или колоэзофагопластики, что позитивно сказалось на результатах оперативного этапа лечения. В целом полученные непосредственные результаты соответствуют литературным данным о частоте послеоперационных осложнений и летальности в России и за рубежом и находятся в рамках среднестатистического показателя [1, 6, 11].

Одним из важнейших критериев эффективности проводимого лечения больных раком пищевода являются частота и сроки появления рецидивов и метастазов. Прослежены двухлетние результаты у 35 из 38 больных, получивших лечение, в основной группе – у 16 из 18 больных, в контрольной – у 19 из 20. В основной группе прогрессирование заболевания выявлено в 2 (12,5 %) случаях, оно было обусловлено отдаленным метастазированием в печень и легкие. Оба пациента умерли в течение первого года наблюдения. Длительность безрецидивного периода составила 21,9 мес. В контрольной группе прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 10 (52,6 %) больных: в 3 случаях (15,8 %) за счет местных рецидивов, в 7 (36,8 %) – обнаружены отдаленные метастазы. Длительность безрецидивного периода – 18,7 мес. В результате прогрессирования в первый

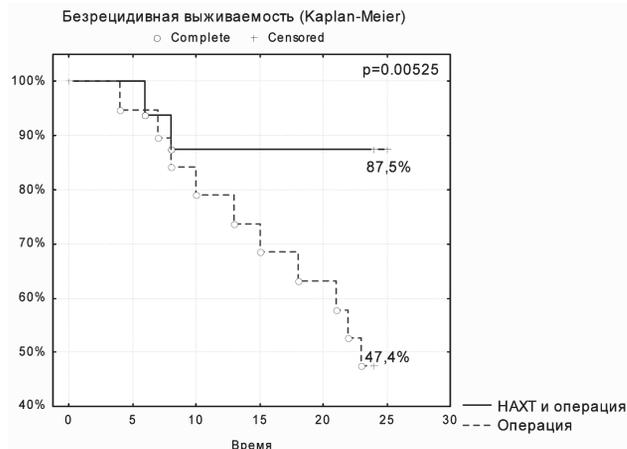


Рис. 2. Показатели безрецидивной 2-летней выживаемости больных раком пищевода II–III стадии в зависимости от метода лечения

год наблюдения умерло 4 больных, во 2-й год – 3 больных. В итоге, общая 2-летняя выживаемость больных раком пищевода II–III стадии в основной и контрольной группах составила  $87,5 \pm 8,2$  % и  $63,2 \pm 11,1$  % (рис. 1), безрецидивная выживаемость –  $87,5 \pm 8,2$  % и  $47,4 \pm 11,4$  % (рис. 2) соответственно. Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, накопленный опыт в НИИ онкологии СО РАМН показал, что комбинированное лечение больных раком пищевода II–III стадии с применением НАХТ по схеме гемцитабин/цисплатин и радикальной операции при удовлетворительной переносимости обеспечивает надежный локорегионарный контроль и сводит к минимуму количество отдаленных метастазов. Результаты хирургического лечения, полученные в нашем исследовании и по данным разных авторов [2, 6, 9], свидетельствуют о том, что в настоящее время, несмотря на развитие хирургической техники и совершенствование анестезиологического обеспечения, выполнение только одной радикальной операции у больных раком пищевода является недостаточным. Применение НАХТ с использованием противоопухолевых препаратов (гемцитабин и цисплатин) позволило получить общую непосредственную эффективность в 38,9 %. При этом наблюдаются приемлемый профиль токсичности и удовлетворительная переносимость химиотерапии. После проведения НАХТ хирургический этап лечения был реализован у всех больных раком пи-

щевода в запланированном объеме, что обеспечило обнадеживающие результаты.

#### Заключение

При раке пищевода II–III стадии проведение комбинированного лечения с неоадьювантной химиотерапией и радикальной операцией позволяет значительно увеличить двухлетнюю общую выживаемость (87,5 %) относительно только хирургического лечения (63,2 %) ( $p < 0,05$ ). Неоадьювантная химиотерапия по схеме гемцитабин/цисплатин показала высокую непосредственную эффективность (38,9 %) и в комбинации с хирургическим лечением повысила эффективность локорегионарного контроля и обеспечила профилактику отдаленного метастазирования, однако отдаленные результаты требуют дальнейшего изучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Е.Э., Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Мамонтов А.С. Ускоренная госпитальная реабилитация больных после расширенно-комбинированных операций по поводу рака грудного отдела пищевода и кардии // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 52–58.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохан В.Ю. и др. Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке // Анналы хирургии. 2005. № 3. С. 27–32.
3. Денъгина Н.В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода // Практическая онкология. 2012. Т. 13, № 4. С. 276–288.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 232 с.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2012. 308 с.
6. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 2. С. 70–75.
7. Толяндин С.А. Рациональная тактика лечения операбельного рака пищевода // Материалы X Российской онкологической конференции. М., 2006. С. 85–87.
8. Scheer R.V., Fakiris A.J., Johnstone P.A. Quantifying the benefit of a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of esophageal cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. 2001. Vol. 80 (4). P. 996–1001.
9. Kelsen D.P., Ginsberg R., Pajak T.F. et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 1979–1980.
10. Liu A.N., Huang J., Cai R.G. et al. Responses of advanced esophageal cancer to chemotherapy and prognostic factors: a report of 138 cases // Ai Zheng. 2008. Vol. 27 (4). P. 400–406.
11. Malthaner R., Fenlon D. Preoperative chemotherapy for respectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst Rev. 2006. Vol. 3. CD. 001556.
12. Millar J., Scullin P., Morrison A. et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in locally advanced/metastatic oesophageal cancer // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 93 (10). P. 1112–1116.
13. Wang M., Gu J., Wang H.X. et al. Retrospective study of gemcitabine based chemotherapy for unresectable or recurrent esophagus squamous cell carcinoma refractory to first line chemotherapy // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13 (8). P. 4153–4156.

Поступила 10.01.13