

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО НИЗКОДОЗНОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ В КОМБИНИРОВАННОМ НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

**А.В. Важенин, А.В. Савельев, О.А. Гладков, Т.М. Шарабура,
Е.Ю. Кандакова**

Челябинский областной онкологический диспансер

Проведен сравнительный анализ эффективности неoadъювантного химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода у 104 больных. Больные основной группы получали радиомодифицирующие дозы цисплатина и фторурацила на фоне дистанционной лучевой терапии СОД 30 Гр. Основными побочными реакциями в обеих группах являлись тошнота, слабость и лейкопения. Общая непосредственная эффективность в основной группе составила 80 %, в контрольной группе – 17,8 %. В группе больных, получавших предоперационное химиолучевое лечение, отмечалось достоверное увеличение частоты выполненных радикальных операций – 35 (72,9 %), по сравнению с группой контроля – 14 (35 %). Частота послеоперационных осложнений и летальности в сравниваемых группах была практически одинаковой, различия статистически не достоверны. В основной группе 1-годичная выживаемость была больше, чем в контрольной, на 22,5 %, 2-летняя – на 28,1 %. Трехлетний период наблюдения пережили только пациенты из основной группы, этот показатель равняется 24,3 %.

ADVANTAGES OF PROLONGED ADMINISTRATION OF LOW-DOSE CYTOSTATIC DRUGS IN NEOADJUVANT TREATMENT OF THORACIC ESOPHAGEAL CANCER

A.V. Vazhenin, A.V. Saveljev, O.A. Gladkov, T.M. Sharabura, E.Yu. Kondakova
Chelyabinsk Regional Cancer Center

Efficacy of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for 104 patients with thoracic esophageal cancer was assessed. Patients of the studied group received cisplatin and fluorouracil concurrent with 30 Gy external radiation therapy. Major side effects in the studied and in the control groups included nausea, asthenia and leukopenia. The overall short-term efficacy was 80 % in the studied group and 17,8 % in the control group. A significant increase in the frequency of radical surgeries was observed for patients treated with preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy as compared to the control group (72,9 % versus 35 %). No statistically significant differences in the frequency of postoperative complications and lethality between groups were found. One-year survival rate was higher by 22,5 % and 2-year survival rate by 28,1 % in the studied group than in the control group. Three-year survival rate was 24,3 % in the studied group. There were no survivors at a 3-year follow-up in the control group.

Стандартным подходом к лечению рака грудного отдела пищевода до настоящего времени считается хирургическое лечение, однако в этом случае отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительным. По данным метаанализа J.M. Muller et al. [6], 5-летняя выживаемость после хирургического лечения составляет 20 %. На исход заболевания оказывают влияние как развитие локального рецидива, так и появление отдаленных результатов. Проведение неoadъювантной и адъювантной терапии предположительно способно улучшить результаты периперативного лечения.

Однако, как показали несколько рандомизированных исследований и метаанализ S.J. Arnott et al. [1], проведение предоперацион-

ной лучевой терапии существенно не улучшило результаты лечения больных раком грудного пищевода. Неудачи локального противоопухолевого воздействия можно попытаться объяснить отсутствием системного противоопухолевого воздействия для элиминации микрометастазов. Возможным вариантом, способным улучшить результаты лечения, было бы проведение дополнительной неoadъювантной химиотерапии. В метаанализе 11 клинических исследований, проведенном J.D. Urschel et al. [8], не показано улучшения показателей общей выживаемости у пациентов, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия. В начале 1990 г. Herskovic et al. сообщил о преимуществе одновременного химиолучевого лечения, 2-летняя выживаемость

была значительно выше в группе больных, получавших химиолучевую терапию, по сравнению с только лучевым лечением – 38 % и 20 % соответственно [3].

В последнее время изучаются возможности применения химиолучевого лечения не только в качестве самостоятельного метода у неоперабельных больных, но и как варианта неoadъювантного воздействия. Одним из наиболее эффективных режимов явилась комбинация цисплатина и фторурацила одновременно с проведением предоперационной лучевой терапии. Непосредственная эффективность такого сочетания оказалась выше, чем использование только химио- или лучевой терапии. В исследовании, проведенном А.А. Forastiere et al., пациенты получали одновременную химиолучевую терапию с последующей эзофагэктомией, операция выполнена у 94 % пациентов, получивших неoadъювантную терапию, у 40 % больных отмечалась полная, морфологически подтвержденная резорбция опухоли [2]. В настоящее время выполнено достаточное количество исследований по использованию различных доз и режимов введения цитостатиков с одновременным проведением лучевой терапии для получения максимального эффекта.

Целью нашего исследования было повышение эффективности комбинированного лечения рака пищевода с использованием радиомодификаторов и оценкой их влияния на резектабельность, частоту и характер послеоперационных осложнений, а также на отдаленные результаты.

Исследование проведено на базе Челябинского областного онкологического диспансера с 1997 по 2004 г. В сравниваемые группы больные включались согласно следующим критериям: 1) возраст более 18 лет; 2) активность по шкале Карновского более 70 %; 3) наличие морфологически подтвержденного рака; 4) больные со IIa–III ст. болезни согласно пятому изданию TNM классификации; 5) пациенты предварительно не должны были получать какого-либо лечения по поводу рака пищевода; 6) отсутствие некорректируемой лекарственными средствами тяжелой сопутствующей патологии (нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет и т.д.); 7) абсолютное

число нейтрофилов >1500 в мкл, тромбоцитов $>100\,000$ в мкл, креатинин <130 мкмоль/л; 8) возможность энтерального питания.

Всего в основную группу (А) было включено 55 пациентов. Пациенты с I стадией заболевания в исследование не включались, так как использование неoadъювантной терапии не является в нашей клинике стандартом лечения этой категории больных. В группу контроля (Б) вошли 49 пациентов с аналогичными критериями включения, которым было проведено лечение с 1997 по 2000 г. Возраст больных колебался в пределах 39–79 лет. Наибольшее количество больных было в возрасте 50–59 лет (38 %) и 60–69 (40 %) лет. Среднее значение ширины опухоли в экспериментальной группе было значимо больше (на 31,9 %), чем среднее значение этого параметра в контрольной группе, что позволяет нам сделать вывод о том, что полученные результаты в экспериментальной группе больных являются репрезентативными.

После установления диагноза, оценки соответствия всем критериям включения в исследование, размеров опухоли больные в основной группе получали одновременное индукционное химиолучевое лечение. Перед началом лечения всем пациентам выполнялась катетеризация подключичной вены по Сельдингеру. По нашей методике осуществлялось непрерывное (круглосуточное), длительное (на протяжении всего курса дистанционной лучевой терапии) внутривенное введение фторурацила в дозе 300 мг/м^2 в сутки. Курсовая доза – 3600 мг/м^2 . Параллельно с фторурацилом, ежедневно, однократно, внутривенно капельно в течение 1 ч вводился цисплатин 6 мг/м^2 . Курсовая доза – 72 мг/м^2 . Все больные получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на грудной отдел пищевода, параэзофагеальную клетчатку и лимфатические узлы средостения с РОД 3 Гр, 5 раз в нед до СОД 30 Гр. Пациенты в контрольной группе получали только лучевую терапию, аналогичную описанной выше. Всем больным химиолучевое лечение было завершено в запланированном объеме. В связи с тем, что лечение было непродолжительным, токсических реакций III–IV степени мы не наблюдали (таблица). Из представленных данных видно, что основными побочными реакциями в обеих группах

Таблица

Частота возникновения токсических реакций при неoadъювантном лечении

Показатель	Кол-во больных с токсическими реакциями, n (%)		Коэффициент Фишера	Наличие различий (p =0,01)
	Группа А	Группа Б		
Гранулоцитопения I ст.	22 (40)	18 (36,7)	0	Различий нет
Гранулоцитопения II ст.	9 (16,4)	5 (10,2)	1,1	Различий нет
Тошнота I–II ст.	21 (38,2)	15 (30,6)	0,5	Различий нет
Рвота I ст.	4 (7,2)	1 (2)	1,2	Различий нет
Мукозиты II ст.	1 (1,8)	2 (4,1)	0,75	Различий нет
Слабость I ст.	18 (32,7)	12 (24,5)	0,7	Различий нет

являлись тошнота, слабость и лейкопения; рвота и мукозиты встречались реже (регистрация токсических реакций осуществлялась по критериям CTC-NCIC ver. 3.0.). Статистически значимых различий в сравниваемых группах нет.

Через 10 сут после окончания лечения больным проводилось контрольное обследование и решался вопрос о возможности оперативного лечения. Выполнялись рентгенологическое исследование грудной клетки с контрастированием пищевода и УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Оценка противоопухолевого эффекта проводилась по критериям ВОЗ. Опухоль измерялась по наибольшей длине и ширине поражения пищевода, выявленным при контрастном исследовании. Произведение диаметров опухоли сравнивали с данными, полученными на скрининге. Через 10–14 сут от последнего дня лучевой терапии выполняли хирургический этап. Стандартной операцией являлась субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой стеблем из большой кривизны желудка. Больным, которым невозможно было удалить пищевод, проводилась лучевая терапия в традиционном режиме локально до СОД 66–70 Гр и надключичные лимфатические узлы до СОД 46–50 Гр.

Оценка эффективности неoadъювантного воздействия проводилась непосредственно перед хирургическим лечением. Общая непосредственная эффективность в группе А составила 80 % (3,6 % полная резорбция + 76,4 % частичная резорбция), в группе Б – 17,8 % (0 % ПР + 17,8 % ЧР), p=0,01. Прогрессирования опухолевого роста отмечено не было.

Кроме того, проводился анализ эффективности двух методов лечения по следующим критериям: резектабельность опухолевого процесса и отдаленная выживаемость. Из 104 больных, включенных в исследование, хирургическое лечение выполнено 88 пациентам (84,6 %), в т.ч. в группе А – 48 больным, в группе Б – 40. При расчете от общего числа оперированных больных в каждой группе отмечалось достоверно большее количество больных с предоперационным химиолучевым лечением – 35 (72,9 %), кому была выполнена радикальная операция, по сравнению с группой контроля – 14 (35 %), p=0,01. В остальных случаях операции носили паллиативный и эксплоративный характер.

Изучены частота и характер послеоперационных осложнений у больных в сравниваемых группах. Летальность в основной группе составила 10,4 %, в контрольной – 19 %, послеоперационные осложнения наблюдались у 54,2 % и 57,1 % больных соответственно. Это свидетельствует о том, что частота послеоперационных осложнений и летальности в сравниваемых группах была практически одинаковой, а имеющиеся различия статистически не достоверны. Самыми частыми осложнениями в группах были послеоперационные пневмонии различной степени выраженности – 33,8 %. Преобладание правосторонней локализации пневмонии связано с длительным коллабированием правого легкого на торакальном этапе. Гнойно-септические осложнения составили 17,5 % в основной группе и 16,6 % в контрольной. Наиболее частой причиной их возникновения были несостоятельность швов эзофаго-гастро-

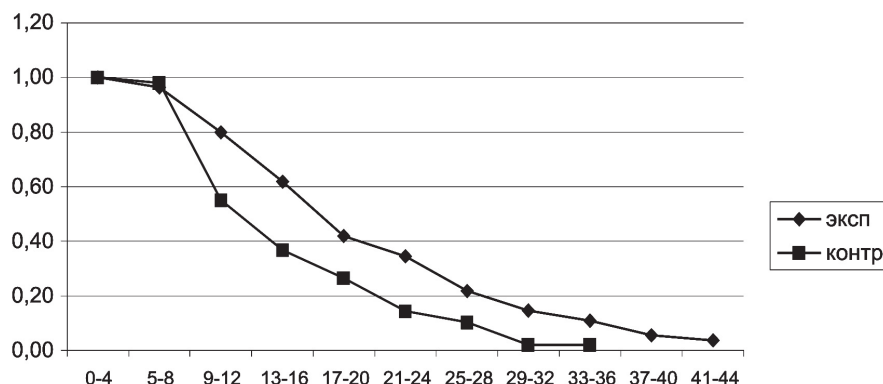


Рис. 1. Продолжительность жизни больных раком пищевода в сравниваемых группах

эзофаго-энтероанастомозов, а также несостоятельность швов на желудочном трансплантате, что послужило причиной смерти в 6,3 % случаев в группе А и в 7,1 % случаев в группе Б.

При сравнительной оценке показателей отдаленной выживаемости выявлено, что 1-годовая выживаемость в основной группе на 22,5 %, 2-летняя на 28,1 % была выше, чем в группе контроля (рис. 1). Трехлетний период наблюдения пережили только пациенты из основной группы, где этот показатель равняется 24,3 %. Анализ показателей отдаленной выживаемости проводился с учетом поправки, полученной на основании прогноза срока жизни для живущих больных. В основной группе 27 % больных остаются живыми на момент написания данной работы, что учтено при построении представленного графика. По графику можно проследить, что доля больных, оставшихся в живых на каждом последующем интервале времени (интервал соответствует 4 мес), в основной группе выше, чем в контрольной.

Таким образом, непосредственная эффективность предоперационного химиолучевого лечения выше, чем использование только дистанционной лучевой терапии. Проведенное неoadъювантное радиомодифицирующее химиолучевое лечение позволило достоверно увеличить количество выполненных радикальных операций у больных раком пищевода, причем в основной группе в 2 случаях (3,6 %) были выявлены полные патоморфологические резорбции при гистологическом исследовании операционного материала. Проведенная химиотерапия не повлекла за собой увеличения по-

слеоперационных осложнений и летальности. Методика обладает хорошей переносимостью и может быть использована для дальнейшего изучения. При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения определяются достоверные различия между сравниваемыми группами пациентов.

Литература

1. Arnot S.J., Duncan W., Gignoux M. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 41, № 3. P. 579–583.
2. Forastiere A.A., Heitmler R.F. Intensive chemoradiation followed by esophagectomy for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus // *Cancer J. Sci. Am.* 1997. Vol. 3. P. 144–152.
3. Herskovic A., Martz K. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 1593–1598.
4. Itoh Y., Fuwa N., Matsumoto A. et al. Concurrent chemoradiotherapy using protracted infusion of low-dose CDDP and 5-FU and radiotherapy for esophageal cancer // *Nippon-Igaku-Hoshasen-Gak-kai-Zasshi.* 1999. Vol. 59, № 8. P. 395–401.
5. Malhaner R.A., Wong R.K., Rumble R.B., Zuraw L. Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2004. Vol. 24, № 2 (1). P. 35.
6. Muller J.M., Erasmis H., Stelzner M., Pichlmaier U. Surgical therapy of oesophageal carcinoma // *Br. J. Surg.* 1990. Vol. 77. P. 845–857.
7. Shimoyama S., Aoki F., Kojima J., Kaminishi M. A case of complete response to esophageal cancer by a novel concurrent chemoradiation therapy // *Hepatogastroenterology.* 1999. Vol. 46, № 28. P. 2409–2413.
8. Urschel J.D., Vasan H. A meta-analysis of randomised controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // *Am. J. Surg.* 2000. Vol. 183. P. 274–279.

Поступила 15.07.06