

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛУЧЕВОГО И ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

О.А. Гладков, А.В. Важенин, А.А. Лукин, Т.М. Шарабура, Е.Ю. Лукина,
П.В. Кретов

*ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер»,
Клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава РФ, г. Челябинск*

Проведен анализ лечения 78 больных раком грудного отдела пищевода IIА–III стадии за период с 1997 по 2006 г. В группе А больные получали предоперационную дистанционную лучевую терапию в разовой дозой 3,0 Гр и СОД 30–33 Гр. В группе Б параллельно с лучевым лечением использовали пролонгированное 10-дневное введение цитостатиков – цисплатин 6 мг/м² в/в капельно, фторурацил 300 мг/м² в сутки в виде непрерывной инфузии. В группе В – пролонгированное 4-дневное введение препаратов цисплатин 75 мг/м² в/в капельно, фторурацил 1000 мг/м² в сутки непрерывно. Непосредственная токсичность чаще регистрировалась при химиолучевым лечении по сравнению с лучевой терапией в монорежиме: гранулоцитопения – у 96 % и 26,9 % больных ($p < 0,0001$), эметогенные осложнения – в 65,4 % и 15 % случаев соответственно ($p = 0,0001$). Общая непосредственная эффективность неoadъювантного химиолучевого лечения составила 42,3 %, тогда как предоперационной лучевой терапии – 23 % ($p = 0,1028$).

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированное неoadъювантное лечение.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF EFFICACY OF NEOADJUVANT RADIATION AND CHEMORADIATION
TREATMENTS IN PATIENTS WITH THORACIC ESOPHAGEAL CANCER
O.G. Gladkov, A.V. Vazhenin, A.A. Lukin, T.M. Sharabura, E. Yu. Lukina,
P.V. Kretov

*Chelyabinsk Regional Oncology Center
Clinical Unit of the Russian Scientific Roentgenoradiology Center, Chelyabinsk*

The analysis of treatment for 78 patients with stage IIA-III stage thoracic esophageal cancer was carried out during the period from 1997 to 2006. Group A patients received preoperative external beam radiation therapy at a single dose of 3.0 Gy up to a total dose of 30–33 Gy. Group B patients received prolonged 10-day administration of cytostatic drugs (cisplatin 6 mg/m² i.v., fluorouracil 300 mg/m² daily given as a continuous infusion) concurrent with radiation therapy. Group C patients received prolonged 4-day administration of cisplatin 75 mg/m² i.v. and fluorouracil 1000 mg/m² daily as a continuous infusion. Immediate toxicity was observed more frequently in patients who received chemotherapy in combination with radiation therapy compared to those received radiation therapy alone: granulocytopenia in 96 % and 26.9 % of the patients ($p < 0.0001$), emetogenic complications in 65.4 % and 15 % of the patients, respectively ($p = 0.00001$). The overall immediate efficacy rates of neoadjuvant chemoradiation and preoperative radiation therapy were 42.3 % and 23 %, respectively ($p = 0.1028$).

Key words: esophageal cancer, combined neoadjuvant treatment.

В последние годы в России отмечается неуклонный рост заболеваемости раком пищевода (РП). С 1996 по 2006 г. этот показатель увеличился с 6,9 до 7,3 на 100 тыс. населения. Оперативные вмешательства по-прежнему занимают одно из ведущих мест в лечении этого заболевания. Однако выполнение радикальной операции не всегда бывает возможным из-за значительного распространения опухоли на соседние органы и ткани. Так, в 2006 г. они были выполнены у 41 % больных, получивших

специальное лечение [1]. В двух крупных рандомизированных исследованиях US Intergroup и MRC [4, 6], где в одной из сравниваемых групп использовалось только хирургическое лечение, в итоге у 40 % и 47 % больных соответственно, радикальная операция не выполнена из-за обширной опухолевой инфильтрации смежных анатомических структур. Частота локальных рецидивов после радикальной резекции равнялась 18 %. Представленные данные свидетельствуют о том, что рассчитывать на улучшение

непосредственных и отдаленных результатов лечения РП можно лишь с применением комбинированного лечения с включением различных вариантов неoadъювантной либо адъювантной химиолучевой терапии [2]. К сожалению, в соответствии с данными статистических отчетов онкологических учреждений химиолучевое лечение в России используется только у 3,3 % больных [1].

В нашей работе мы попытались проанализировать собственный опыт лечения пациентов локализованной формой рака грудного отдела пищевода за период с 1997 по 2006 г.

Материал и методы

Всего комбинированное и комплексное лечение получили 78 пациентов, которые были разделены на три группы:

- группа А – 26 больных, которым в период с 1997 по 1998 г. проводилась предоперационная дистанционная лучевая терапия в разовой дозе 3,0 Гр, СОД 30–33 Гр, что эквивалентно 38–42 Гр традиционного фракционирования;
- группа Б – 27 больных, которые получали неoadъювантную химиолучевую терапию с пролонгированным 10-дневным введением цитостатиков (2001–2004 гг.);
- группа В – 25 больных, получавших неoadъювантную химиолучевую терапию с пролонгированным 4-дневным введением цитостатиков (2005–2006 гг.).

В группах сравнения Б и В лучевая терапия проводилась по аналогичной методике. Основанием для выбора схемы химиотерапии в комбинации с лучевой терапией в группе Б послужили две работы японских авторов, в которых были приведены результаты получения 100 % общего ответа опухоли на лечение при невысокой токсичности за счёт пролонгированного введения цитостатиков [5, 7]. В нашем исследовании использовались несколько более высокие разовые дозы цитостатиков ввиду более короткого курса лучевой терапии: 5-фторурацил в дозе 300 мг/м² в сут в виде непрерывной инфузии в течение 12 сут, цисплатин 6 мг/м² и лейковорин 30 мг/м² ежедневно, в виде болюсных инфузий на протяжении 12 сут. Для группы В был выбран следующий режим, показавший преимущество химиолучевого лечения по сравнению с лучевой

терапией в самостоятельном варианте, опубликованный исследовательской группой RTOG 8501 [3]: цисплатин в дозе 75 мг/м² 1 раз в 28 дней, 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в виде непрерывной инфузии в течение 4 сут.

Оценку непосредственной эффективности неoadъювантного лечения проводили через 22–25 сут от начала лечения при контрастной рентгенографии, опухоль измерялась в динамике по наибольшей длине поражения пищевода, выявленной при контрастном исследовании. В зависимости от полученного эффекта определялась дальнейшая тактика.

При наличии ответа опухоли на лечение в виде частичной и полной резорбции, а также стабилизации процесса больным планировали оперативное лечение. Хирургический этап выполнялся после разрешения токсических реакций, начиная с 10–14-х сут от последнего дня лучевой терапии. Стандартной операцией являлась субтотальная резекция пищевода с пластикой стеблем из большой кривизны желудка, с одновременным формированием пищеводно-желудочного анастомоза на шее. В обязательном порядке проводилось удаление всех перигастральных и периэзофагеальных лимфатических узлов.

Среди пролеченных больных раком грудного отдела пищевода соотношение мужчин и женщин равнялось 6:1 и достоверно не отличалось между группами. Возраст пациентов колебался в пределах 37 – 79 лет, медиана – 57 лет (табл. 1).

Соотношение больных со IIa и III стадией было в среднем 2,5 : 1 и не имело достоверных различий по группам (табл. 2).

Таким образом, все сравниваемые группы лечения оказались равны по полу, возрасту, стадии заболевания. Помимо этих показателей, проводилось сравнение по локализации опухолевого поражения в грудном отделе пищевода, морфологической степени дифференцировки и протяжённости поражения. Достоверных различий также выявлено не было.

Результаты и обсуждение

Всего в процессе неoadъювантной терапии у 58 (74,3 %) больных были зарегистрированы побочные реакции и осложнения, тяжесть которых не превышала I–II ст. (табл. 3). Летальных ис-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

Поло-возрастные показатели	Группа А n=26	Группа Б n=27	Группа В n=25	Уровень значимости (p) (А v Б v В)
Пол				
Мужчины	21	24	22	0,65
Женщины	5	3	3	
Муж./жен.	4,2	8	7,3	
Возраст:				
Медиана	61	53	57	0,059
Мин. – макс.	43–79	37–69	39–66	

Таблица 2

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от стадии рака грудного отдела пищевода

Распространенность опухолевого процесса	Группа А n=26	Группа Б n=27	Группа В n=25
IIa стадия	19	20	17
III стадия	7	7	8

Таблица 3

Непосредственная токсичность неоадьювантного лечения

Вид осложнений	Группа А n=26	Группа Б n=27	Группа В n=25
Гранулоцитопения I–II ст.	7 (26,9 %)	26 (93 %)	22 (88 %)
Гранулоцитопения III–IV ст.	-	-	2 (8 %)
Тошнота	4 (15 %)	16 (59 %)	18 (72 %)
Рвота	-	2 (7 %)	5 (20 %)
Мукозит	1 (4 %)	1 (4 %)	2 (8 %)
Слабость	12 (46 %)	18 (67 %)	17 (68 %)

ходов не было. В связи с тем, что лечение было непродолжительным, в большинстве случаев токсических реакций III–IV ст. не наблюдали. Наиболее часто регистрировалась гранулоцитопения – у 73 % пациентов, которая чаще встречалась при сочетанном химиолучевом лечении, в группах Б и В – у 93 % и 96 % больных соответственно, различия статистически значимы ($p < 0,0001$). Тошнота и рвота, вследствие эметогенности цисплатина, достоверно чаще выявлялись в группах с неоадьювантной химиотерапией в сравнении с лучевым лечением – 65,4 % и 15 % соответственно ($p = 0,0001$). Различий между группами по частоте возникновения других токсических реакций не выявлено.

Общие дозы химиопрепаратов и лучевой терапии были небольшими. Цитостатические препараты вводились в дозах, эквивалентных 1 циклу химиотерапии, а суммарная очаговая

доза лучевой терапии составляла 30 Гр, в пересчете на ВДФ – 62 ЕД. Тем не менее получены обнадеживающие результаты (табл. 3). Общая непосредственная эффективность неоадьювантного химиолучевого лечения составила 42,3 % (7,7 % ПО + 34,6 % ЧО), тогда как в группе больных, получавших предоперационную лучевую терапию, – 23 % (3,8 % ПО + 19,2 % ЧО) ($p = 0,1028$). В нашем наблюдении случаев прогрессирования опухолевого процесса на фоне проводимого лечения не отмечено.

Из 78 больных, включенных в исследование, хирургическое лечение было выполнено 63 пациентам (80,7 %). Причиной отказа от операции послужило отсутствие положительного эффекта от неоадьювантной терапии лечения (стабилизация опухолевого процесса) при наличии следующих признаков нерезектабельности опухоли по данным компьютерной томографии:

Таблица 4

Непосредственная эффективность неоадьювантной терапии в зависимости от способа лечения

Полученный эффект	Группа А n=26	Группа Б n=27	Группа В n=25
Полный ответ (ПО)	1 (3,8 %)	2 (7,4 %)	2 (8 %)
Частичный ответ (ЧО)	5 (19,2 %)	7 (25,9 %)	11 (44 %)
Стабилизация	20 (76,9 %)	18 (66,7 %)	10 (40 %)
Общий эффект (ПО + ЧО)	6 (23 %)	9 (33,3 %)	13 (52 %)

Таблица 5

Объем выполненных хирургических вмешательств у больных сравниваемых групп

Вид операции	Группа А n=26	Группа Б n=27	Группа В n=25
Эксплоративная операция	5 (19,2 %)	4 (14,8 %)	2 (8 %)
Субтотальная резекция пищевода	9 (34,6 %)	21 (77,7 %)	22 (88 %)
Всего операций	14 (53,8 %)	25 (92,3 %)	24 (96 %)

проращение бронхиального дерева, инвазия аорты. Общее количество выполненных хирургических вмешательств было больше в группах с неоадьювантным химиолучевым лечением (табл. 4). Кроме того, у больных, получивших сочетанную предоперационную терапию по обеим программам, достоверно чаще операции носили радикальный характер – 43 (82,7 %), по сравнению с группой А – 9 (34,6 %) ($p=0,001$).

Из проведенного анализа можно сделать вывод о существенном увеличении непосредственной эффективности различных вариантов неоадьювантной химиолучевой терапии, проведенных по поводу рака грудного отдела пищевода, по сравнению с предоперационным облучением.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г.* / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологии, 2007. 180 с.
2. *Стилиди И.С., Бохян 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.
3. *Cooper J.S. et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01) // JAMA. 1999. Vol. 281, № 17. P. 1623–1627.
4. *Fok M. et al.* Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: A prospective, randomized controlled study // Surgery. 1993. Vol. 113. P. 138–147.
5. *Itoh Y. et al.* Concurrent chemoradiotherapy using protracted infusion of low-dose CDDP and 5-FU and radiotherapy for esophageal cancer // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1999. Vol. 59, № 8. P. 395–401.
6. *Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group.* Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1727–1733.
7. *Shimoyama S. et al.* A case of complete response to esophageal cancer by a novel concurrent chemoradiation therapy // Hepatogastroenterology. 1999. Vol. 46, № 28. P. 2409–2413.

Поступила 14.05.08