

*А.Ю. Добродеев, С.Г. Афанасьев, У.Б. Урмонов, А.В. Августинович, И.Г. Фролова,
О.В. Черемисина, А.С. Тарасова*

Результаты комбинированного лечения рака пищевода с использованием предоперационной химиотерапии

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Целью исследования являлось изучение эффективности комбинированного лечения рака пищевода (РП) II–III стадии с использованием предоперационной химиотерапии гемцитабин/цисплатин.

Материалы и методы: в период с 2012 по 2019 гг. в НИИ онкологии Томского НИМЦ проведено проспективное исследование, в которое было включено 70 больных плоскоклеточным РП II–III стадии. Больные были распределены на 2 группы: в I группе проведено комбинированное лечение, включающее 2 курса предоперационной химиотерапии (гемцитабин 1250 мг/м² в 1-й и 8-й дни, цисплатин 80 мг/м² в 1-й день) и радикальную операцию (35 больных), во II группе — применялось только хирургическое лечение (35 больных). Операции у всех больных проведены в объеме субтотальной резекции пищевода с одновременной эзофагопластикой желудочным стеблем (68,6%) или толстой кишкой (31,4%).

Результаты: общая непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии по шкале RECIST 1.1 составила 57,1%, включая полную (5,7%) и частичную (51,4%) регрессию опухоли. Серьезных нежелательных явлений при проведении химиотерапии зафиксировано не было. Частота радикальных операций (R0) достигла 100%. Уровень послеоперационных осложнений при комбинированном и хирургическом лечении значительно не отличался — 34,3% и 40%, летальность также достоверных отличий не имела — 8,6% и 5,7% ($p>0,05$). Патоморфологическая полная регрессия опухоли составила 5,7%. В результате комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией 2-летняя безрецидивная и общая выживаемость равнялась 71,8% и 81,3%, при хирургическом лечении — 39,4% и 51,5% ($p=0,01$).

Заключение: предоперационная химиотерапия у больных РП II–III стадии демонстрирует высокую непосредственную эффективность, не оказывая при этом негативного влияния на течение периоперационного пе-

риода и летальность. Применение комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией позволяет значительно увеличить 2-летнюю выживаемость относительно только хирургического лечения.

Ключевые слова: рак пищевода; комбинированное лечение; предоперационная химиотерапия; выживаемость

Введение

Рак пищевода (РП) в России на протяжении последних лет характеризуется неуклонным ростом заболеваемости и смертности. В период с 2008 по 2018 гг. абсолютное число вновь выявленных больных РП у мужчин выросло на 14,6%, у женщин — на 18,7% [5]. Вместе с тем за аналогичный временной интервал абсолютное число умерших от РП увеличилось на 10,6% у мужчин и на 12% у женщин.

Следует отметить, что РП относится к крайне неблагоприятным по клиническому течению и исходу злокачественным новообразованиям [4, 22]. На момент установления диагноза в большинстве случаев (65–75%) выявляется III–IV стадия опухолевого процесса, в результате чего в течение 1-го года летальность составляет 65–80% [3].

Основным методом лечения РП является хирургический [7, 8], который наиболее эффективен при ранних стадиях. Пятилетняя выживаемость после хирургического лечения у больных РП без поражения лимфоаппарата (N_0) находится на уровне 40–45%, но при метастазах в регионарных лимфатических узлах (N_{1-2}) снижается до 10–25% [2, 3]. При этом частота выполнения радикальных операций (R0) при РП не превышает 60–80%, а частота местных рецидивов достигает 35% [12, 16].

Неудовлетворительные результаты при проведении только хирургического лечения у больных РП способствовали разработке мультидисциплинарного подхода, объединяющего радикальное оперативное вмешательство, лучевую терапию и/или лекарственное противоопухолевое лечение [1, 6, 7, 14, 23].

В настоящее время в мировой литературе имеется ряд исследований, продемонстрировавших эффективность предоперационной химиотерапии при РП [10, 14, 20]. В частности, было показано, что в результате использования современных режимов химиотерапии на предоперационном этапе происходит значительная регрессия первичной опухоли, подтвержденная морфологическим исследованием, повышается резектабельность и улучшается выживаемость больных РП [2, 9, 19]. Вместе с тем в 7 рандомизированных исследованиях, посвященных изучению предоперационной химиотерапии [13], были зафиксированы неоднозначные результаты — клинические полные ответы (сCR) по данным методов визуализации варьировали от 19 до 58%, а уровень патологического полного ответа (pCR) после хирургического лечения был значительно ниже и составил 2,5–13%. Кроме того, только в одном из 3 опубликованных мета-анализов было подтверждено достоверное улучшение 5-летней выживаемости больных РП за счет предоперационной химиотерапии [17]. Таким образом, представленные данные не дают полноценного ответа о влиянии химиотерапии, проводимой на предоперационном этапе, на непосредственные и отдаленные результаты лечения. При этом до настоящего времени не разработан единый подход к выбору схемы предоперационной химиотерапии, что обусловлено различной чувствительностью РП к имеющимся цитостатикам и их комбинациям [11].

Целью нашего исследования являлось изучение эффективности комбинированного лечения больных РП II–III стадии с использованием предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 70 больных плоскоклеточным РП II–III стадии, которым в период с 2012 по 2019 гг. было проведено лечение в абдоминальном отделении НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были распределены на две группы методом «случай-контроль»: в I группе (основная) проведено комбинированное лечение с предоперационной химиотерапией гемцитабин/цисплатин (35 больных), во II группе (контрольная) — выполнено только хирургическое лечение (35 больных).

Больные в сравниваемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и распространенности опухолевого процесса ($p>0,05$). Общее состояние больных по шкале ECOG 0–1. Характеристика больных РП по основным прогностическим критериям представлена в табл. 1. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $60,8 \pm 1,2$ лет. Соотношение мужчин и женщин 9:1. Наиболее часто встречалась II В (24,3%) и III А (21,4%) стадии. В большинстве случаев опухоль поражала среднегрудной (64,3%) и нижнегрудной (34,3%) отделы пищевода.

До начала лечения всем больным проводилось комплексное обследование, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, рентгеноскопию пищевода и желудка, УЗИ органов брюшной полости и шеи, видеоэзофагогастроуденоскопию с биопсией опухоли для гистологического исследования, видеотрахеобронхоскопию, эндосонографию пищевода, ЭКГ, эхокардиографию и спирографию.

Таблица 1. Общая характеристика больных, абс.ч (%)

Критерий		ХТ+операция (n=35)	Операция (n=35)	Всего (n=70)
Пол	мужчины	31 (88,6)	32 (91,4)	63 (90)
	женщины	4 (11,4)	3 (8,6)	7 (10)
Средний возраст, лет		$58,7 \pm 1,3$	$62,9 \pm 1,1$	$60,8 \pm 1,2$
Локализация опухоли	верхнегрудная	1 (2,9)	---	1 (1,4)
	среднегрудная	23 (65,7)	22 (62,9)	45 (64,3)
	нижнегрудная	11 (31,4)	13 (37,1)	24 (34,3)
Стадия, TNM	II А (Т3N0M0)	7 (20)	7 (20)	14 (20)
	II В (Т1-2N1M0)	9 (25,7)	8 (22,8)	17 (24,3)
	III А (Т4aN0M0)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (2,9)
	III А (Т3N1M0)	3 (8,6)	5 (14,3)	8 (11,4)
	III А (Т1-2N2M0)	2 (5,7)	3 (8,6)	5 (7,1)
	III В (Т3N2M0)	8 (22,8)	5 (14,3)	13 (18,6)
	III С (Т4aN1-2M0)	5 (14,3)	6 (17,1)	11 (15,7)

Таблица 2. Метод эзофагопластики, абс.ч (%)

Метод	ХТ+операция (n=35)	Операция (n=35)	Всего (n=70)
Желудочный стебель	23 (65,7)	25 (71,4)	48 (68,6)
Толстая кишка	12 (34,3)	10 (28,6)	22 (31,4)

У больных I группы в рамках комбинированного лечения проводилось 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме: гемцитабин 1250 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни, цисплатин — 80 мг/м² в/в в 1-й день. Запланированный перерыв между курсами химиотерапии составлял 3 недели.

Изучение непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии проводилось на основании данных КТ с использованием шкалы RECIST 1.1. Нежелательные явления химиотерапии оценивались по критериям СТСАЕ (v.4.03).

Через 3–4 недели после завершения химиотерапии в основной и контрольной группах проводилось хирургическое лечение. Во всех случаях была выполнена субтотальная резекция пищевода с одновременной эзофагопластикой. Операции выполнялись из комбинированного доступа, включающего лапаротомию и торакотомию справа. Обязательным этапом хирургического лечения являлась двузональная (2F) лимфодиссекция. В подавляющем большинстве случаев для пластики пищевода (табл. 2) использовался желудочный стебель (68,6%), гораздо реже, в основном из-за скомпроментированного желудка, применялась изоперистальтическая пластика левой половиной толстой кишки (31,4%). Трансплантат располагался в заднем средостении, в ложе удаленного пищевода.

При поражении средне- и нижнегрудного отделов пищевода реконструктивный этап операции завершался формированием анастомоза в правой плевральной полости (98,6%), а при локализации опухоли в верхнегрудном отделе пищевода — анастомоз накладывался на шею (1,4%). Во всех случаях формирование анастомоза производилось вручную.

С целью изучения лечебного патоморфоза (ЛП) использовалась схема, предложенная Е.Ф. Лушиковым (1993 г.): I степень — дистрофические изменения в некоторых опухолевых клетках; II степень — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток; III степень — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, жизнеспособность сохраняют немногочисленные опухолевые клетки; IV степень — отсутствие опухолевых элементов в зоне первичной опухоли.

Для обработки полученных результатов применялся пакет программ “Statistica for Windows” (версия 8.0). Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов медико-биологической статистики. Кривые наблюдаемой 2-летней выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий между группами производилось с помощью Log-Rank test.

Результаты

Общая непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин составила 57,1%, включая 2 (5,7±3,9%) случая полной и 18 (51,4±8,4%) случаев частичной регрессии опухоли. Стабилизация зафиксирована в 12 (34,3±8,0%) и прогрессирование в 3 (8,6±4,7%) случаях.

Из нежелательных явлений химиотерапии наиболее часто регистрировалась тошнота и рвота — 19 (54,3±8,4%) случаев. Гематологическая токсичность была представлена следующим образом: тромбоцитопения — 13 (37,1±8,2%) и лейкопения — 11 (31,4±7,8%). При этом фебрильных нейтропений и инфекционных осложнений зафиксировано не было. Среди негематологических побочных реакций чаще всего встречалась нефротоксичность — 9 (25,7±7,4%) и гепатотоксичность — 2 (5,7±3,9%) случая, которые проявлялись в виде повышения лабораторных показателей (креатинина, АСТ и АЛТ). Следует отметить, что нежелательные явления во всех случаях соответствовали I–II степени, не требовали отмены химиотерапии или редукции дозировки цитостатиков, достаточно хорошо купировались симптоматической медикаментозной терапией и не увеличивали длительность предоперационного противоопухолевого лечения.

Радикальное хирургическое лечение (R0) было проведено у всех больных РП (100%). В процессе выполнения оперативных вмешательств каких-либо особенностей отмечено не было. Интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной химиотерапии, не наблюдалось.

Характер послеоперационных осложнений у больных РП представлен в табл. 3. Количество и структура развившихся осложнений при проведении комбинированного и хирургического

Таблица 3. Послеоперационные осложнения, абс.ч (%)

Осложнения	ХТ+операция (n=35)	Операция (n=35)	Всего (n=70)
Количество больных с осложнениями	12 (34,3±8,0)	14 (40,0±8,3)	26 (37,1±5,7)
Несостоятельность анастомоза	3 (8,6±4,7)	4 (11,4±5,4)	7 (10,0±3,6)
О. перфоративная язва гастро-трансплантата	2 (5,7±3,9)	1 (2,8±2,7)	3 (4,3±2,4)
Эмпиема плевры	2 (5,7±3,9)	1 (2,8±2,7)	3 (4,3±2,4)
Медиастинит	1 (2,8±2,7)	1 (2,8±2,7)	2 (2,8±1,9)
Пневмония	4 (11,4±5,4)	5 (14,3±5,9)	9 (12,8±3,9)
О. панкреатит	2 (5,7±3,9)	2 (5,7±3,9)	4 (5,7±2,8)
Нагноение раны	1 (2,8±2,7)	2 (5,7±3,9)	3 (4,3±2,4)

лечения значимо не отличались ($p>0,05$). Наиболее серьезными осложнениями являлись несостоятельность эзофагогастроанастомоза (10%) и нарушение трофики гастротрансплантата с исходом в острую перфоративную язву (4,3%), которые послужили причиной развития эмпиемы плевры (4,3%) и медиастинита (2,8%). Во всех случаях при подобных осложнениях выполнялись реторакотомии, санации и дополнительное дренирование плевральной полости. Послеоперационные пневмонии (12,8%) были в основном нижнедолевыми и развивались справа, на стороне торакотомии.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 3 (8,6%) случая, в группе контроля — 2 (5,7%). Различия в сравниваемых группах не достоверны ($p>0,05$).

По данным гистологического исследования в результате предоперационной химиотерапии лечебный патоморфоз IV степени зафиксирован у 2 (5,7%) больных, III степени — 9 (25,7%), II степени — 13 (37,1%) и I степени — 11 (31,5%).

Двухлетние результаты лечения прослежены у 65 из 70 больных, получивших комбинированное (32 из 35) и хирургическое лечение (33 из 35). За истекший период в основной группе прогрессирование заболевания выявлено у 9 (28,1%) больных. При этом в течение 1-го года наблюдения у 4 (12,5%) больных развились отдаленные метастазы в лимфатические узлы, печень, легкие и надпочечники. На 2-м году динамического наблюдения прогрессирование было выявлено еще у 5 (15,6%) больных, из них у 4 (12,5%) в виде метастатического поражения печени, легких и плевры, и у 1 (3,1%) развился местный рецидив. Длительность безрецидивного периода составила 21,8 мес. В течение 1-го года наблюдения умерло 2 (6,2%) больных, во 2-й год — 4 (12,5%) больных.

В контрольной группе в течение 2-х лет прогрессирование опухолевого процесса зафиксировано у 20 больных (60,6%). На протяжении 1-го года наблюдения прогрессирование произошло у 8 (24,2%) больных, при этом у 6 (18,2%) выявлены отдаленные метастазы в печень и легкие, и у 2 (6%) развился местный рецидив. К исходу 2-го года наблюдения отмечено 12 (39,2%) случаев прогрессирования, из них 9 (27,3%) за счет метастатического поражения печени, легких и плевры, и 3 (9%) в виде местных рецидивов. Длительность безрецидивного периода — 18,1 мес. В результате прогрессирования заболевания в 1-й год наблюдения умерло 6 (18,2%) больных, во 2-й год — 10 (30,3%) больных.

Таким образом, однолетняя безрецидивная выживаемость больных в основной и контрольной группах составила 90,6% и 84,8% соот-

ветственно, а 2-летняя безрецидивная выживаемость — 71,8% и 39,4% соответственно (рис. 1). Выявленные различия между группами значимы ($p=0,01193$).

В свою очередь однолетняя общая выживаемость больных в основной группе составила 93,7%, в контрольной группе — 81,8%. Двухлетняя общая выживаемость в основной и контрольной группах — 81,3% и 51,5% соответственно (рис. 2). Отличия в сравниваемых группах достоверны ($p=0,01472$).

Обсуждение

Неблагоприятный прогноз у больных РП обусловлен ранней диссеминацией опухолевого процесса. Известно, что при локализованном РП 5-летняя выживаемость больных достигает 37,8%, в случае поражения регионарного лимфатического аппарата снижается до 19,8%, а при гематогенном метастазировании не превышает 3% [22].

Основной задачей предоперационной химиотерапии является максимально возможное повреждение первичной опухоли, регионарных лимфогенных и субклинических гематогенных метастазов, что повышает резектабельность и позволяет увеличить выживаемость больных.

В рамках комбинированного лечения РП был апробирован широкий спектр химиопрепаратов (5-фторурацил, этопозид, иринотекан, паклитаксел и др.), которые использовались на предоперационном этапе как в монорежиме, так и в виде полихимиотерапии. Показано, что объективный ответ при применении дуплетов на основе препаратов платины составляет 44–55% [3, 4].

В нашем исследовании в результате предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин объективный ответ, включая полную и частичную регрессию опухоли, составил 57,1%. При этом сама химиотерапия переносилась удовлетворительно, без серьезных нежелательных явлений. Полученные нами результаты в целом согласуются с литературными данными [2–4] о непосредственной эффективности и переносимости предоперационной химиотерапии при РП.

В исследованиях разных авторов [6–8, 18] было показано, что частота и структура послеоперационных осложнений у больных РП при проведении комбинированного и только хирургического лечения существенно не отличается и составляет 35–42%. При этом наиболее грозными осложнениями являются несостоятельность эзофагогастроанастомоза (3,2–8,7%), перфорация желудочного трансплантата, обусловленная частичным некрозом (4,2%), и послеоперационная пневмония (23,9–26,6%) с исходом в дыхательную недостаточность (15,7%).

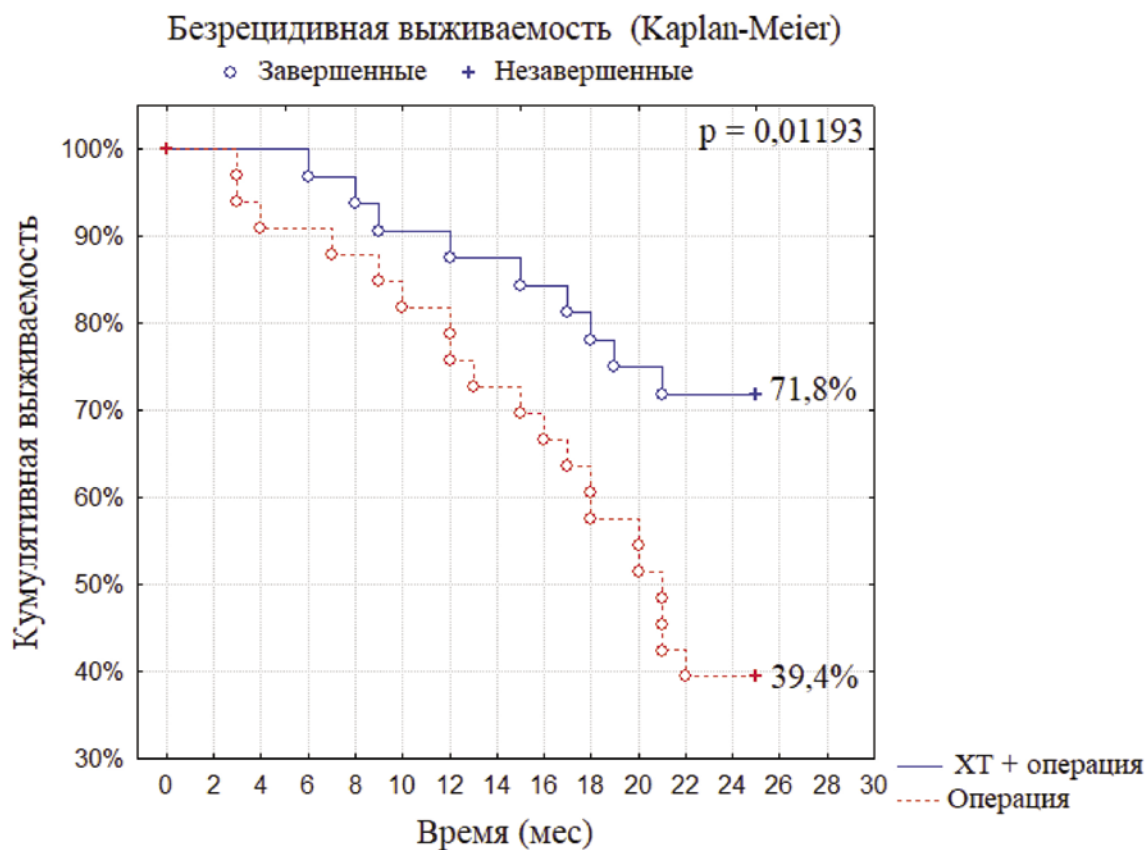


Рис. 1. Безрецидивная 2-летняя выживаемость больных РП II–III стадии

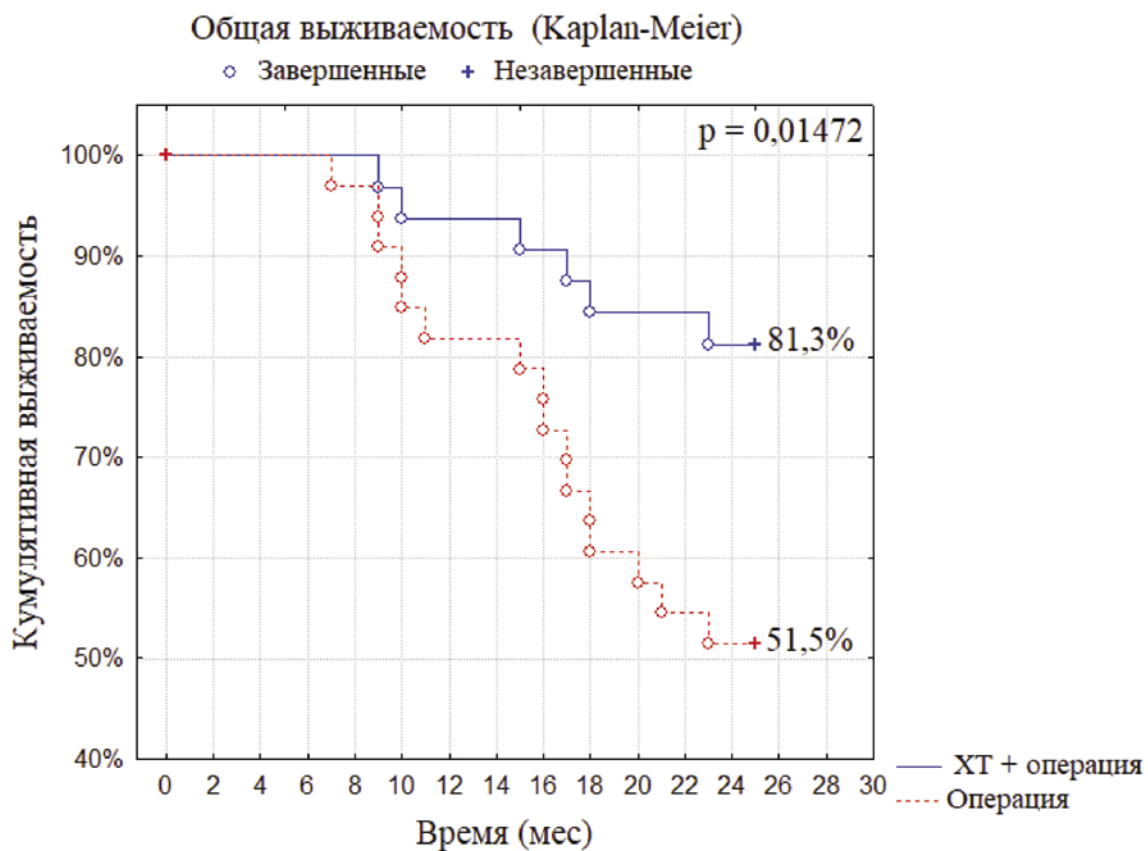


Рис. 2. Общая 2-летняя выживаемость больных РП II–III стадии

По нашим данным частота послеоперационных осложнений в основной и контрольной группах значимо не различалась и в общем составила 37,1%, включая несостоятельность эзофагогастроанастомоза (10%), перфорацию гастротрансплантата (4,3%) и пневмонию (12,8%). Как известно, основными причинами развития пневмонии являются травматические повреждения легочной ткани с нарушением васкуляризации, дренажной функции бронхов и развитием ателектазов, особенно у больных с исходной бронхолегочной патологией. Следует отметить, что системная гипоксия тканей вследствие пневмонии провоцирует несостоятельность эзофагогастроанастомоза и усугубляет нарушение трофики трансплантата, приводя к его перфорации. При выявлении послеоперационной пневмонии во всех случаях назначалась антибактериальная терапия в соответствии с чувствительностью к выделенным из мокроты возбудителям. Кроме того, дополнительно проводились регулярные санации трахеобронхиального дерева и адекватная дезинтоксикационная терапия.

Послеоперационная летальность в нашем исследовании составила 7,1% и не отличалась от литературных данных 7,3–8% [6, 7].

Таким образом, непосредственная переносимость комбинированного лечения РП с использованием предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин была удовлетворительная. Частота развившихся послеоперационных осложнений и летальность в целом соответствуют среднестатистическим значениям.

По данным литературы известно [13], что после проведения предоперационной химиотерапии имеется несоответствие между уровнем клинических полных ответов (19–58%) и патоморфологической полной регрессией опухоли (2,5–13%).

Частота полного лечебного патоморфоза опухоли при проведении предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин составила 5,7%. Результаты исследования лечебного патоморфоза были сопоставлены со структурой рентгенологических ответов опухоли на химиотерапию. Установлено, что в 2-х случаях при IV степени лечебного патоморфоза объективный эффект был оценен как полная (n=1) и частичная (n=1) регрессия опухоли; в 9-ти случаях при III степени — регистрировалась полная (n=1), частичная регрессия (n=7) и стабилизация (n=1) опухолевого процесса; а в 26-ти случаях при I–II степени — была зафиксирована частичная регрессия (n=10), стабилизация (n=11) и прогрессирование (n=3). Таким образом, можно констатировать, что изменение размера опухоли

по данным компьютерной томографии не всегда коррелирует со степенью её повреждения на микроскопическом уровне. В связи с этим, оценка предоперационной химиотерапии должна быть комплексной — достигнутый непосредственный клинический эффект всегда необходимо подтверждать морфологическими исследованиями.

При анализе выживаемости больных РП по данным мирового опыта показано, что прогрессирование в течение 6 месяцев после операции развивается в 17% случаев, причем в 93% за счет отдаленного метастазирования [21]. В течение 1-года после операции частота loco-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов достигает 54–79% [15].

По данным Совета медицинских исследований Великобритании (MRC) [18] при проведении предоперационной химиотерапии 5-фторурацил/цисплатин у больных РП (как с аденокарциномой, так и с плоскоклеточным раком) отмечено значимое увеличение 2-летней выживаемости больных до 43% относительно хирургического лечения — 34% (p<0,01).

В японском исследовании JCOG9907 [10] было показано, что при операбельном плоскоклеточном РП II–III стадии комбинированное лечение с предоперационной химиотерапией 5-фторурацил/цисплатин в сравнении с только хирургическим лечением достоверно повышает 5-летнюю выживаемость больных — 55% против 43% (p=0,04).

В нашем исследовании в результате предоперационной химиотерапии по схеме гемцитабин/цисплатин 2-летняя общая выживаемость больных плоскоклеточным РП была значимо выше — 81,3%, чем при проведении хирургического лечения — 51,5% (p=0,01).

Таким образом, полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы о том, что выживаемость больных РП II–III стадии может быть достоверно увеличена за счет комбинированного лечения с использованием предоперационной химиотерапии.

Заключение

Предоперационная химиотерапия в рамках комбинированного лечения РП II–III стадии при отсутствии серьезных нежелательных явлений демонстрирует высокую непосредственную эффективность, подтвержденную патоморфологическими исследованиями, и не оказывает негативного влияния на течение периоперационного периода и летальность.

Применение химиотерапии на предоперационном этапе достоверно снижает количество местных рецидивов и отдаленных метастазов, а

также значительно повышает 2-летнюю безрецидивную и общую выживаемость больных относительно только хирургического лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.Ю., Приступа Д.В., Ильин И.А., Малькевич В.Т. Непосредственные результаты хирургического лечения рака пищевода после неoadъювантных воздействий // Онкологический журнал. — 2019. — Т. 13. — № 3 (51). — С. 104-118.
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. Дворецкий С.Ю. Современная стратегия лечения рака пищевода // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2016. — Т. 175(4). — С. 102-107.
4. Деньгина Н.В. Современные терапевтические возможности при раке пищевода // Практическая онкология. — 2012. — Т.13. — № 4. — С. 47-56.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
6. Левченко Е.В., Канаев С.В., Тюряева Е.И. и др. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода // Вопросы онкологии. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 302.
7. Соболев Д.Д., Мамонтов А.С., Хомяков В.М. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения больных раком грудного отдела пищевода. Опыт МНИОИ им. П.А. Герцена за 10 лет // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2018. — № 4. — С. 4-14. —doi.org/10.17116/onkolog2018744.
8. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. и др. Хирургическое лечение больных местно-распространенным и генерализованным раком пищевода // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2018. — Т. 7. — № 4. — С. 15-19. — doi.org/10.17116/onkolog20187415.
9. Allum W.H., Stenning S.P., Bancewicz J. et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer // J Clin Oncol. — 2009. — Vol. 27(30). — P. 5062–5067. — doi: 10.1200/JCO.2009.22.2083.
10. Ando N., Kato H., Igaki H. et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907) // Ann. Surg. Oncol. — 2012. — Vol. 19. — P. 68–74.
11. Baba Y., Saeki H., Nakashima Y. et al. Review of chemotherapeutic approaches for operable and inoperable esophageal squamous cell carcinoma // Dis Esophagus. — 2017. — Vol. 30(2). — P. 1-7. — doi: 10.1111/dote.12521.
12. Burmeister B.H., Smithers B.M., Gebski V. et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial // Lancet Oncol. — 2005. — Vol. 6(9). — P. 659-68. — doi: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6.
13. Campbell N.P., Villafior V.M. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer // World J Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16(30). — P. 3793-803. — doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3793.
14. Klevebro F., Alexandersson von Döbeln G., Wang N. et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction // Ann Oncol. — 2016. — Vol. 27(4). — P. 660-667. —doi.org/10.1093/annonc/mdw010.
15. 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. — Vol. 12. — P. 1-30.
16. Lv J., Cao X.F., Zhu B. et al. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma // World J Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16(13). — P. 1649-1654. — doi: 10.3748/wjg.v16.i13.1649.
17. Malthaner R., Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Methodology Review) / The Cochrane Library Issue 4 Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd, 2003.
18. 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.
19. Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M. et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis // Lancet Oncol. — 2011. — Vol. 12(7). — P. 681-92. — doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
20. Xu X.H., Peng X.H., Yu P. et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials // Asian Pacific J. Cancer Prev. — 2012. —Vol. 13. — P. 103-110.
21. Yoshida N., Baba Y., Shigaki H. et al. Risk factors of early recurrence within 6 months after esophagectomy following neoadjuvant chemotherapy for resectable advanced esophageal squamous cell carcinoma // Int J Clin Oncol. — 2016. — Vol. 21(6). — P. 1071-1078. — doi: 10.1007/s10147-016-0994-9.
22. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. —P. 5598–5606.
23. Zhu L.L., Yuan L., Wang H. et al. A metaanalysis of concurrent chemoradiotherapy for advanced esophageal cancer // PLoS One. — 2015. — Vol. 10. — e0128616. —doi.org/10.1371/journal.pone.0128616.

Поступила в редакцию 30.01.2020 г.

*A.Yu. Dobrodeev, S.G. Afanasyev, U.B. Urmonov,
A.V. Avgustinovich, I.G. Frolova, O.V. Cheremisina,
A.S. Tarasova*

Results of combined modality treatment with preoperative chemotherapy in esophageal cancer patients

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk

The purpose of the study: to analyze the efficacy of combined modality treatment including preoperative chemotherapy with gemcitabine/cisplatin in patients with stage II–III esophageal cancer (EC).

Materials and methods: The study included 70 patients with stage II–III EC, who were treated at the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia) from 2012 to 2019. The patients were divided into 2 groups. Group I comprised 35 patients, who received 2 cycles of preoperative chemotherapy with gemcitabine (1250 mg/m² on days 1 and 8) and cisplatin (80 mg/m² on day 1) followed by radical surgery. Group II included 35 patients who underwent surgery alone. All patients underwent subtotal resection of the esophagus with simultaneous esophageal reconstruction using gastric tube (68.6%) or colon tissue (31.4%).

Results: The overall tumor response to preoperative chemotherapy according to RECIST 1.1 criteria was 57.1%, including complete response (5.7%) and partial response (51.4%). No severe complications were observed. R0 resection was achieved in all patients (100%). No difference in the rate of postoperative complications between Group I and Group II was found (34.3% and 40%, respectively). There was no statistically significant difference in the mortality rate between treatment groups (8.6% versus 57%) ($p>0.05$). Pathological complete tumor response was 5.7%. In Group I patients, the 2-year disease-free and overall survival rates were 71.8% and 81.3%, respectively. The corresponding values in Group II patients were 39.4% and 51.5%, respectively ($p=0.01$).

Conclusion: Preoperative chemotherapy for patients with stage II–III EC demonstrated high response rates, having no adverse effect on the perioperative period and mortality. The 2-year survival rates were significantly higher in patients, who received combined modality treatment with preoperative chemotherapy than in patients, who underwent surgery alone.

Key words: esophageal cancer, combined modality treatment, preoperative chemotherapy, survival