

*И.В. Тимофеев¹, Р.А. Зуков², В.В. Петкау³, С.В. Гамаюнов⁴, И.В. Плохотенко⁵,
Н.М. Киселев⁴, И.А. Утяшев⁶, К.Б. Гордон⁷, И.А. Гулидов⁷, Г.Б. Стаценко⁵,
Л.Ю. Владимирова⁸*

Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование

¹Бюро по изучению рака, Москва

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

³Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

⁴Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, г. Нижний Новгород

⁵Клинический онкологический диспансер, г. Омск

⁶Hadassah Medical Moscow, Сколково, Москва

⁷МРНЦ имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

⁸ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Актуальность. В 2019 г. в России было диагностировано 8327 новых случаев рака пищевода и зарегистрировано 5546 летальных исходов от этой опухоли. В настоящем регистровом исследовании оценивали общую выживаемость в реальной практике и подходы к лечению пациентов с впервые диагностированным в 2019–2020 гг. метастатическим раком пищевода.

Материалы и методы. Ретроспективно выявлены больные в 7 онкологических учреждениях (8% всех онкологических учреждений) в различных регионах России (Екатеринбург, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Омск, Обнинск, Ростов-на-Дону). Центры расположены в южной, центральной и восточной частях страны. Обезличенные данные были собраны исследователями в регистр, включающий демографические данные, методы и результаты лечения. Пациенты были включены, если метастатический рак пищевода был диагностирован в период с января 2019 г. по январь 2020 г. Для участия в исследовании пациенты должны были иметь гистологически подтвержденный метастатический рак пищевода и возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза. Первичным интересующим исходом была медиана общей выживаемости.

Результаты. 175 пациентов были включены в исследование для анализа. Среднее количество больных в одном регионе в год составило 29 человек. Все больные имели метастазы. Медиана возраста на момент постановки диагноза метастатического рака пищевода составила 63 (34–93) года (24% пациентов в возрасте ≥ 70 лет). Пациенты были преимущественно мужчинами (76%) с плоскоклеточным раком (69,3%). 159 (84%)

и 134 (71%) пациентов не получали нео/адьювантную системную терапию или лучевую терапию соответственно. Системная химиотерапия использовалась для лечения метастатического рака у 85 (48,6%) пациентов. Наиболее часто назначаемой комбинацией был паклитаксел с цисплатином или карбоплатином (61/85, 72%). 24 (14%) пациента получили ≥ 2 линии лечения. Медиана общей выживаемости составила 4,9 мес (95% ДИ, 3,86–5,94) Медиана общей выживаемости у пациентов, получавших системную терапию (11 мес; 95% ДИ 7,89–14,11), была значительно выше, чем у пациентов, не получавших терапию (2,4 мес; 95% ДИ 1,63–3,18; $P < 0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что на общую выживаемость влияли наличие в анамнезе системной и лучевой терапии, а также частота ответов.

Выводы. Результаты российского регистрового исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего внедрения современных рекомендаций и методов в реальную клиническую практику с целью увеличения продолжительности жизни больных раком пищевода.

Ключевые слова: метастатический рак пищевода, общая выживаемость, данные реальной клинической практики

Для цитирования: Тимофеев И.В., Зуков Р.А., Петкау В.В., Гамаюнов С.В., Плохотенко И.В., Киселев Н.М., Утяшев И.А., Гордон К.Б., Гулидов И.А., Стаценко Г.Б., Владимирова Л.Ю. Продолжительность жизни пациентов с метастатическим раком пищевода: российское многоцентровое регистровое исследование. Вопросы онкологии. 2023;69(1):82–88. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-82-88

Введение

В 2019 г. в Российской Федерации было диагностировано 8327 новых случаев рака пищевода (РП), на долю которого приходится приблизительно 0,6% от всех злокачественных новообразований [1]. Опухоль чаще встречается у мужчин. Средний возраст на момент постановки диагноза данного заболевания у пациентов с различными стадиями был 65,3 года. Мировой стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РП составил 3,19 на 100.000 населения в 2019 г. в сравнении с 3,16 в 2009 г., однако за эти 10 лет наблюдался прирост по «грубому» показателю на 13,37%.

Абсолютное число умерших от этого злокачественного новообразования мужчин и женщин в 2019 г. составило 5546 и 1478 человек соответственно. В течение 10 лет отмечается стабильная динамика показателей смертности, стандартизованных по возрасту, которые составляли от 2,66 в 2019 г. и 2,92 в 2009 г., хотя в абсолютном числе погибших — в 2019 г. было выявлено на 338 случаев смерти больше, чем десять лет назад. Однако данные статистики включают пациентов со всеми стадиями заболевания.

Данные по общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим РП публикуются редко. До настоящего времени нет сведений о продолжительности жизни российских больных метастатическим РП. В практических рекомендациях по лечению метастатического РП обобщены данные клинических исследований [2, 3]. Однако популяции отдельных исследований могут не отражать результаты лечения в реальной жизни - они могут быть лучше, чем у пациентов в повседневной практике. Во всем мире регистры являются источником информации о реальной продолжительности жизни, а также методах лечения, влияющих на нее [4]. Данные российских регистровых исследований для других опухолей также свидетельствуют о необходимости получения информации из клинической практики [5-8].

Задача настоящего многоцентрового регистрового исследования заключалась в сборе сведений по применению разных вариантов терапии при метастатическом РП в условиях реальной клинической практики и оценке ОВ в популяции российских пациентов, у которых метастатический процесс был впервые выявлен в 2019 г.

Материал и методы

Пациенты. Пациентов идентифицировали ретроспективно в 7 онкологических центрах (8% от общего количества онкологических учреждений в России в 2019 г.) в разных регионах (Москва, Красноярск, Омск, Екатеринбург,

Нижний Новгород, Омск, Ростов-на-Дону). Врачи собирали и представляли обезличенные сведения пациентов онлайн с помощью регистра, охватывающего демографические характеристики, а также данные по лечению и его исходам. Пациентов включали в исследование, если у них был впервые диагностирован метастатический РП в интервале с января 2019 г. по январь 2020 г. Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: наличие гистологически подтвержденного РП и возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза. Если пациент получал ранее лекарственное лечение по поводу неметастатического РП, сведения о неoadъювантной и адъювантной терапии также заносились в базу данных.

Пациентов, получавших терапию в рамках клинических исследований, в это исследование не включали. Исследование соответствовало правилам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Главными исследователями каждого из исследовательских центров.

Критерии оценки. Первичной конечной точкой этого исследования являлась медиана ОВ. Другие результаты, представляющие интерес, включали 1- и 2-летнюю ОВ, характеристики пациентов и схемы лечения (применявшиеся методы хирургического лечения, лучевой и лекарственной терапии). Прогрессирование заболевания оценивали на основании радиологических и клинических данных, а кроме того, маркерами прогрессирования заболевания были смена терапии и смерть. Также были изучены схемы перехода от терапии первой линии к терапии последующих линий. Переход к следующей линии терапии определялся как смена лечения в результате прогрессирования заболевания или из-за токсичности. В медицинской документации некоторых пациентов не было данных по всем параметрам; в надлежащих случаях использовали доступные данные по этим пациентам.

Статистический анализ. Исследование является ретроспективным когортным. Для описания исходных характеристик пациентов и схем терапии применялась сводная статистика (средние показатели, медианы и доли). Время выживаемости вычисляли со дня постановки диагноза «метастатический РП» до дня смерти (ОВ). Оценку кривых выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера. Многофакторный анализ проводился с использованием регрессии Кокса. Для оценки связей между исходами, демографическими факторами и схемами терапии использовали анализы по Каплану-Мейеру и логранговые сравнения. Все статистические анализы проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics Base v22.0 (производства компании SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

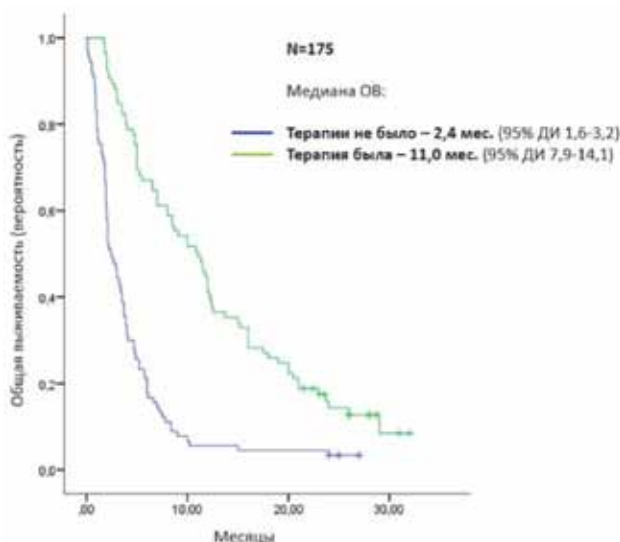
Характеристики пациентов. В это исследование для анализа было включено в совокупности 175 взрослых пациентов с метастатическим РП. Случаев исключения пациентов из этого исследования не было. Среднее количество пациентов в одном регионе составило 29 (от 12 до 63). У всех пациентов был подтвержден метастатический процесс. Медиана возраста на момент выявления метастатического процесса была 63 года (разброс от 34 до 93 лет); 24% больных были старше 70 лет. Большинство пациентов было мужского пола (N=133, 76%).

Гистологический подтип (плоскоклеточный и т.п.) был верифицирован у 164 пациентов (93,7% случаев). 131 (69,3%) пациент имел плоскокле-

точный рак. Аденокарцинома была выявлена у 33 (17,5%) больных. Гистологический подтип не был верифицирован у 11 пациентов (6,3% случаев). Иммуногистохимическая диагностика (оценка PD-L1) проводилась в 14 случаях (8%), из них в 7 (50%) случаях статус PD-L1 был положительным. Характеристики пациентов представлены в табл.

Таблица. Характеристики пациентов и видов лечения

	N (%)
Возраст, лет (разброс)	63 (34-93)
Пол	
Мужской	133 (76)
Женский	42 (24)
Хирургическое вмешательство в анамнезе	175 (100)
Гистологический подтип РМП	
Подтип определен	164 (93,7)
Плоскоклеточный рак	131 (69,3)
Аденокарцинома	33 (17,5)
Неoadъювантная/Адъювантная химиотерапия в анамнезе	16 (8,5)
Лучевая терапия в анамнезе	41 (21,7)
Системная лекарственная терапия по поводу метастатического заболевания	
Да	85 (48,6)
Нет	90 (51,4)



ОВ больных метастатическим РП, получавших одну или несколько линий терапии, или без лечения (кривые Каплана-Майера)

Проведенное лечение. Ответ на терапию. Неoadъювантная/адъювантная терапия проводилась 16 (8,5%) больным. 41 (21,7%) пациент получил лучевую терапию в разных режимах. Всем пациентам (100%) было выполнено предшествующее хирургическое лечение.

85 (48,6%) больных получили системную терапию, основанную на назначении препаратов в разных линиях, по поводу метастатического заболевания. Лекарственное лечение не проводилось у 90 (51,4%) пациентов. Достоверных отличий по частоте назначения системной терапии в разных

гендерных (мужчины против женщин) группах не было отмечено ($P=0,42$). Пожилые пациенты (70 лет и старше) реже получали какую-либо терапию, чем более молодые ($P=0,009$). Так среди пожилых терапию получили только 13 из 42 (31%) больных, что ниже показателя во всей популяции. В группе более молодых терапия проводилась 72 из 133 (54%) пациентов, что выше среднего показателя в общей группе.

Из тех больных, кто получил системное лечение, только одна линия терапии проводилась в 74% случаев (63 из 85). 20 (23,5%) пациентов получили две линии. Три и более линии получили 2 больных (2,4%). Химиотерапия была единственным видом лекарственного лечения. Самым частым вариантом лекарственного лечения была комбинация паклитаксела и карбоплатина, на втором месте — монотерапия карбоплатином. Суммарно режимы на основе платины назначались в 72% случаев (61 из 85). Среднее время длительности терапии составило 2,66 мес (стандартное отклонение 3,98).

Информация об оценке объективного ответа на проводимое лечение была доступна у 171 пациента. Частота наилучших общих ответов вне зависимости от линии терапии (суммарно) составила 22% (18 из 82), все ответы были частичными. Частота стабилизации и прогрессирования болезни составила 41,5% (34 из 82) и 36,5% (30 из 82) соответственно.

Общая выживаемость. При медиане времени наблюдения 20,4 мес медиана ОВ составила 4,9 мес (95% ДИ 3,86-5,94). Однолетняя и 2-летняя ОВ были 24,6% и 8%. При оценке связи выживаемости с количеством линий терапии, продолжительность жизни пациентов, получивших хотя бы одну линию терапии (медиана 11,0 мес; 95% ДИ 7,9-14,1), была достоверно дольше, чем пациентов, не получавших лечение (2,4 мес; 95% ДИ 1,6-3,2; $P<0,0001$; рис.). Несмотря на небольшое количество пациентов на второй и последующих линиях терапии, их продолжительность жизни была дольше (медиана ОВ в группе одной линии терапии — 7 мес, двух линий — 16 мес, трех линий — 23,7 мес, четырех линий — 26 мес), чем в общей выборке. Отличий в ОВ по возрасту не было ($P=0,08$). Так медиана ОВ в группе младше 70 лет была 5 мес, а в группе старше 70 лет — 3,7 мес. В исследовании также не было выявлено статистически значимых отличий по гистологическому подтипу ($P=0,06$): медиана ОВ составила 5,2 и 4 мес в когортах плоскоклеточного рака и аденокарциномы соответственно. В многофакторном анализе было выявлено 2 независимых фактора, влияющих на ОВ — наличие системной и/или лучевой терапии (все $P<0,0001$) и ответ на химиотерапию ($P<0,001$).

Обсуждение

Согласно данным исследования Бюро по изучению рака, в Российской Федерации заболеваемость РП к 2036 г. может сократиться лишь на 1,8% [9], и проблема останется актуальной. РП относится к опухолям с агрессивным течением. Пятилетняя продолжительность жизни больных, учитывая все стадии, составляет 20,6% [10]. Появление отдаленных метастазов сопряжено с неблагоприятным прогнозом и стремительным развитием заболевания [11]. Так 5-летняя ОВ больных метастатическим РП в США составляет только 5,7%, что, например, в 3 раза меньше по сравнению с колоректальным раком [10].

В настоящем исследовании оценивалась продолжительность жизни пациентов с метастатическим РП в 7 репрезентативных регионах РФ, а также факторы, влияющие на ОВ. Информация о 175 пациентах, что составило около 2% от всех выявленных новых случаев РП в 2019 г. [1], была собрана и проанализирована в российском регистре. Медиана ОВ, рассчитанная по методу Каплана-Майера в общей в популяции, составила 4,9 мес, а однолетняя выживаемость — 24,6%. Результаты российского исследования представляются похожими на данные других развивающихся стран. Например, в университетском египетском регистре, включившем 90 пациентов, 1-летняя ОВ составила 25,6% [12], в бразильском регистре с включением 397 пациентов медиана ОВ была 7,0 мес [13], и, наконец, в китайских регистрах, содержащих информацию о 5.283 пациентах с IV стадией болезни и 3.218 пациентах с метастатическим раком, медианы ОВ составили 23 и 5 мес, соответственно [14, 15].

Одной из причин неудовлетворительных результатов ОВ, безусловно, является неназначение лекарственной терапии. В многофакторном анализе мы показали, что наличие системной терапии достоверно увеличивает продолжительность жизни больных — медиана ОВ возрастает с 2 до 11 мес. Проведение нескольких линий терапии также значимо поднимало кривые выживаемости. Похожие результаты продемонстрировали бразильские коллеги: в группе пациентов, получавших химиотерапию, медиана ОВ составила 9 мес, в отличие от группы без лечения — 3 мес [13]. К сожалению, в большинстве случаев такие пациенты приходят на первый прием к врачу уже имея большую опухолевую нагрузку, а, следовательно, с неблагоприятным статусом ECOG PS, ослабленными и истощенными, что сопряжено с рисками проведения системной терапии и короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Страх перед серьезными сопутствующими заболеваниями и гипотетическая непереносимость платиносодержащей химиотерапии, по-видимому,

привели к тому, что только 31% российских больных старше 70 лет получили лекарственное лечение по поводу метастатического заболевания, что отразилось на цифрах медианы ОВ в этой когорте — 3,7 мес. Отсутствие лекарственной терапии у пожилых пациентов было описано и для других опухолей [16,17].

Опираясь на прогноз Бюро по изучению рака, количество смертей от этой опухоли всё-таки должно снизиться на 12,6% к 2036 г. [9]. Несмотря на некоторые успехи в диагностике и хирургическом лечении локализованного РП, влияющие на снижение смертности, важную роль могут сыграть новые подходы неоадьювантной и адьювантной терапии. Еще в 2015 г. авторы исследования CROSS показали, что у пациентов с операбельным, местно-распространенным РП или пищеводно-желудочного перехода, которые еженедельно получали неоадьювантную терапию карбоплатином, паклитакселом на фоне лучевой терапии с последующей эзофагогастрэктомией, медиана ОВ возросла до 48,6 мес по сравнению с 24,0 мес в группе только хирургического лечения (отношение рисков [HR] 0,68; P=0,003) [18]. Ретроспективные анализы также подчеркивают роль адьювантной терапии. T.R. Semenkovich и соавт. включили в свое исследование 1.082 пациента, получавших адьювантную терапию. Медиана ОВ составила 2,6 г. [19]. К сожалению, наши данные на момент 2019 г. демонстрируют невысокую частоту проведения неоадьювантной и адьювантной терапии в российской популяции — менее 10%, и только 20% больных проводилась лучевая терапия, что также компрометировало ОВ в многофакторном анализе.

Внедрение ингибиторов контрольных точек в режимы (нео)адьювантной терапии также меняет печальную реальность. В рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 577 адьювантная терапия ниволумабом проводилась в течение 12 мес пациентам с II-III стадиями РП, имевших ранее неоадьювантную химиолучевую терапию и резекцию пищевода в объеме R0 [20]. Первичная конечная точка была достигнута, и ниволумаб был рекомендован для применения в практике [21]. Медиана безрецидивной выживаемости уже на момент первого анализа составила 22,4 мес, что было в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой. Медиана ОВ до сих пор не достигнута — более 50% больных, получавших ниволумаб, остаются живы и находятся под наблюдением.

Таким образом, следует отметить, что результаты российского регистрового исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего внедрения современных рекомендаций и методов в реальную клиническую практику с целью увеличения продолжительности жизни больных РП

как в ближайшей, так и отдаленной перспективе. Большинство пациентов должно получать лекарственное лечение вне зависимости от возраста. Кроме того, была установлена достоверная корреляция между увеличением выживаемости и лекарственной терапией по поводу метастатического процесса. Это важно, поскольку доступ к терапии в разных регионах РФ не является одинаковым.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность), под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020. илл.:252 [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality), ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2020:252 (In Russ.)]. ISBN 978-5-85502-260-5.
2. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 5.2022 [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2022:164. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.
3. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищевода-желудочного перехода. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:366-381 [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancer drug treatment practice guidelines. Malignant Tumours: Practical Recommendations RUSSCO #3s2. 2022;12:366-381 (In Russ.)].
4. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. Злокачественные опухоли. 2019;9(1):6-9 [Minakov SN, Levina YuV, Prostov MY. Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. Malignant tumours. 2019;9(1):6-9 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9.
5. Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х., Демидова И.А. и др. Удаление метастазов при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF — результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли. 2021;11(3):5-14 [Fedyanin MYu, Elsnukaeva HH, Demidova IA, et al. Resection of metastases in patients with BRAF mutated metastatic colon cancer: results of a multicenter retrospective study. Malignant tumours. 2021;11(3):5-14 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2021-11-3-5-14.
6. Tsimafeyev I, Shatkovskaya O, Krasny S, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. Cancer Rep (Hoboken). 2021;4(3):e1331. doi:10.1002/cnr2.1331.
7. Tryakin A, Perminova E, Stroyakovsky D, et al. Ramucicromab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. Annals of Oncology. 2019;30:v306-7. doi:10.1093/annonc/mdz247.123.
8. Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Абдулоева Н.Х. и др. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2020;10(1):5-20 [Moiseenko FV, Volkov NM, Abduloeva NH, et al. Real world efficacy of immunotherapy in non-small cell lung cancer. Malignant tumours. 2020;10(1):5-20 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-1-5-20.
9. Tsimafeyev I, Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518.
10. SEER Research Data 2012-2018 [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>.
11. Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, et al. Esophageal carcinoma: Is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high volume hospital in Brazil. Arq Gastroenterol. 2016b;53:44-8. doi:10.1590/s0004-28032016000100009.
12. Ghazy HF, El-Hadaad HA, Wahba HA, et al. Metastatic esophageal carcinoma: prognostic factors and survival. J Gastrointest Cancer. 2022;53(2):446-450. doi:10.1007/s12029-021-00610-4.
13. Victor CR, Fujiki FK, Takeda FR, et al. Safety and effectiveness of chemotherapy for metastatic esophageal cancer in a community hospital in Brazil. J Glob Oncol. 2019;5:1-10. doi:10.1200/JGO.19.00103.
14. He Y, Liang D, Du L, et al. Clinical characteristics and survival of 5283 esophageal cancer patients: A multicenter study from eighteen hospitals across six regions in China. Cancer Commun (Lond). 2020;40(10):531-544. doi:10.1002/cac2.12087.
15. Wu SG, Zhang WW, He ZY, et al. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. Cancer Manag Res. 2017;9:781-788. doi:10.2147/CMAR.S150350.
16. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. Злокачественные опухоли. 2019;9(2):45-52 [Tsimafeyev IV, Alekseeva GN, Petkau VV, et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. Malignant tumours. 2019;9(2):45-52 (In Russ.)]. doi:10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109.
17. Tsimafeyev I, Moiseenko F, Orlov S, et al. Overall Survival of Patients With ALK-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study. J Glob Oncol. 2019;5:1-7. doi:10.1200/JGO.19.00024.
18. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-1098. doi:10.1016/S1473-2045(15)00040-6.
19. Semenkovich TR, Subramanian M, Yan Y, et al. Adjuvant therapy for node-positive esophageal cancer after induction and surgery: a multisite study. Ann Thorac Surg. 2019;108(3):828-836. doi:10.1016/j.athoracsurg.2019.04.099.

20. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-1203. doi:10.1056/nejmoa2032125.
21. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-1):318-333 [Tryakin AA, Besova NS, Volkov NM, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancer drug treatment practice guidelines. *Malignant Tumours.* 2020;10(3s2-1):318-333 (In Russ.)]. doi:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-20.

Поступила в редакцию 15.12.2022
 Прошла рецензирование 16.12.2022
 Принята в печать 22.12.2022

*I.V. Tsimafeyeu¹, R.A. Zukov², V.V. Petkau³,
 S.V. Gamayunov⁴, I.V. Plokhotenko⁵, N.M. Kiselev⁴,
 I.A. Utyashev⁶, K.B. Gordon⁷, I.A. Gulidov⁷,
 G.B. Statsenko⁵, L.Yu. Vladimirova⁸*

Overall Survival of Patients with Metastatic Esophageal Cancer: Russian Multicenter Registry Study

¹Bureau of Cancer Research, Moscow, the Russian Federation,

²V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, the Russian Federation,

³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, the Russian Federation,

⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, the Russian Federation,

⁵Clinical Oncological Dispensary, Omsk, the Russian Federation,

⁶Hadassah Medical Moscow, Moscow, the Russian Federation,

⁷A. Tsyb Medical Radiological Scientific Center, branch of National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, the Russian Federation,

⁸National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Introduction. In 2019, 8,327 new cases of esophageal cancer (EG) were diagnosed and a total of 5,546 deaths due

to EG were registered in Russia. This registry study evaluated real world data on overall survival (OS) and treatment approaches for patients with newly diagnosed metastatic EG in 2019-2020.

Materials and methods. Patients from 7 cancer centers (8% of all cancer centers) located in different regions of Russia (Yekaterinburg, Krasnoyarsk, Moscow, Nizhny Novgorod, Omsk, Obninsk, Rostov-on-Don) took part in a retrospective study. The cancer centers are located in the southern, central, and eastern parts of the country. The researchers compiled the depersonalized data into a registry that included demographic data, methods, and treatment outcomes. The study included patients if metastatic EC was diagnosed between January 2019 and January 2020. To be eligible for the study, patients had to have histologically confirmed metastatic EC and be ≥ 18 years old at the time of diagnosis. The primary outcome of interest was median OS.

Results. The study included 175 patients for analysis. Mean number of patients in one region per year was 29. All patients had metastatic cancers. Median age at diagnosis of metastatic EG was 63 (34-93) years (with 24% of patients aged ≥ 70 years). Patients were predominantly male (76%) with squamous cell carcinoma (69.3%). 159 (84%) and 134 (71%) patients did not receive neo/adjuvant systemic therapy or radiation therapy, respectively. Systemic chemotherapy was used for metastatic EG treatment in 85 (48.6%) patients. The most commonly prescribed combination was paclitaxel with cisplatin or carboplatin (61/85, 72%). 24 (14%) patients received ≥ 2 treatment lines. Median OS was 4.9 (95% CI, 3.86-5.94) months. Median OS of patients who received systemic therapy (11 months; 95% CI 7.89-14.11) was significantly longer than that of patients who did not receive the therapy (2.4 months; 95% CI 1.63-3.18; $p < 0.0001$). Multivariate Cox regression analysis revealed that overall survival was affected by a history of systemic and radiation therapy, as well as by response rates to chemotherapy.

Conclusion. The results of the Russian registry study indicate that there is a need for further implementation of modern recommendations and methods in real clinical practice with the aim of increasing the OS of EG patients.

Keywords: metastatic esophageal cancer, overall survival, real world data

For citation: Tsimafeyeu IV, Zukov RA, Petkau VV, Gamayunov SV, Plokhotenko IV, Kiselev NM, Utyashev IA, Gordon KB, Gulidov IA, Statsenko GB, Vladimirova LYu. Overall survival of patients with metastatic esophageal cancer: Russian multicenter registry study. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):82-88. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-82-88

Сведения об авторах

Тимофеев Илья Валерьевич, директор Бюро по изучению рака, 125635 Россия, Москва, Базовская ул. 4/1 пом. 15; tsimafeyeu@rosrak.ru.

Зуков Руслан Александрович, д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; zukov.ra@krasgmu.ru.

Петкау Владислав Владимирович, канд. мед. наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29; доц. кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, SPIN-код: 6811-8136, ELIBRARY Author ID: 763872, vpetkau@yandex.ru.

Гамаюнов Сергей Викторович, канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ НО «НОКОД», вед. науч. сотр. от. деления лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. Цыба, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Деловая 11 к 1; gamajnovs@mail.ru.

Плохотенко Ирина Валерьевна, торакальный онколог БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», 644013, Россия, г. Омск, ул. Завертяева 9 корп.1; plokirina@yandex.ru.

Киселев Николай Михайлович, канд. мед. наук, зав. 2-м онкологическим отделением абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ НО «НОКОД», доц. кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, 603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова 190 к 5; mdkiselevnm@gmail.com.

Утяшев Игорь Аглымович, канд. мед. наук, врач-онколог, лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам Института Онкологии Хадасса Москва, директор отдела клинических исследований группы компаний Медскан, 121205 Россия, Москва, ИЦ Сколково, Большой бульвар, 46 строение 1; dr.utyashev@gmail.com.

Гордон Константин Борисович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения протонной и фотонной терапии, МРНЦ им А. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева 4; gordon@mrrc.obninsk.ru.

Гулидов Игорь Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. отделом лучевой терапии, МРНЦ им А. Цыба филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева 4; iagulidov@mrrc.obninsk.ru.

Стаценко Галина Борисовна, врач-онколог, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», 644013, Россия, г. Омск, ул. Завертяева 9 корп.1, galina.stacenko.00@mail.ru.

Владимирова Любовь Юрьевна, д-р мед. наук, проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63; lubovurievna@gmaii.com.

Tsimafeyeu Ilya Valeryevich, Director, Cancer Research Bureau, 4/1 Bazovskaya st., Ste. 15, Moscow, 125635, Russia; tsimafeyeu@rosrak.ru.

Zukov Ruslan Aleksandrovich, DSc (Med.), Prof., Head of the Department of Oncology and Radiotherapy with Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russia; zukov.ra@krasgmu.ru.

Petkau Vladislav Vladimirovich, MD, PhD (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, 29 Soboleva st., Ekaterinburg, 620036, Russia; Associated Professor at Ural State Medical University, 3 Repina st., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetkau@yandex.ru, SPIN-code: 6811-8136, AuthorID: 763872, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0342-4007>.

Gamayunov Sergey Viktorovich, PhD (Med.), Chief Physician, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; Leading Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 11/1 Delovaya st., Nizhny Novgorod, 603093, Russia; gamajnovs@mail.ru.

Plokhotenko Irina Valeryevna, Thoracic Oncologist, Clinical Oncological Dispensary, 9/1 Zavertyaeva st., Omsk, 644013, Russia; plokirina@yandex.ru.

Kiselev Nikolay Mikhaylovich, PhD (Med.), Head of the 2nd Oncological Department of Abdominal Oncology and X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary; Associate Professor, Department of Faculty Surgery and Transplantation, Volga Research Medical University, 190/5 Rodionova st., Nizhny Novgorod, 603093, Russia; mdkiselevnm@gmail.com.

Utyashev Igor Aglyamovich, MD, PhD (Med.), Oncologist, Group Leader for Melanoma, Skin Tumors and Sarcomas, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; Clinical Research Director, Medscan Group, 46/1 IC Skolkovo Bolshoy Boulevard, Moscow, 121205, Russia; dr.utyashev@gmail.com.

Gordon Konstantin Borisovich, PhD (Med.), Senior Research Fellow, Dept. of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 4 Korolev st., Obninsk, 249031, Russia; gordon@mrrc.obninsk.ru.

Gulidov Igor Aleksandrovich, DSc (Med.), Prof., Head of the Radiation Therapy Department, A. Tsyb MRRC — branch of the NMRRRC, 4 Korolev st, Obninsk, 249031, Russia; iagulidov@mrrc.obninsk.ru.

Statsenko Galina Borisovna, MD, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary, 9/1 Zavertyaeva st., Omsk, 644013, Russia; galina.stacenko.00@mail.ru.

Vladimirova Lyubov Yuryevna, DSc (Med.), Prof., Head of Medical Department, National Medical Research Centre for Oncology, 14th Liniya st., Rostov-on-Don, 3444037, Russia; lubovurievna@gmaii.com.