

*Е.В. Левченко¹, С.В. Канаев¹, Е.И. Тюряева¹, С.Ю. Дворецкий^{1,2}, А.М. Щербаков¹,
И.В. Комаров^{1,2}, Н.В. Хандогин¹, А.О. Иванцов¹, Л.Ю. Шабатуров¹*

Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

В открытое, сравнительное, нерандомизированное и проспективное исследование, проведенное с 2007 по 2014 годы, включено 83 пациента, получивших комплексное лечение по поводу рака грудного отдела пищевода (РП) в клинике «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». Для сравнительного анализа использована ретроспективная контрольная группа пациентов, представленная 51 больным, которым было проведено только хирургическое лечение рака пищевода в период с 1999 по 2014 годы. Комплексное лечение больных распространенными формами рака грудного отдела пищевода включало аргоноплазменную реканализацию просвета пищевода с последующей неоадьювантной химиолучевой терапией в двух вариантах. Одна группа больных (29 человек) получала дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), СОД 40-45 Гр, другой группе пациентов (54 человека) проводилась внутриспросветная брахитерапия (ВПБТ), 3 сеанса по 7 Гр, СОД 21 Гр. Всем больным синхронно с лучевой терапией проведено два цикла полихимиотерапии по схеме РФ. Через месяц после неоадьювантного лечения выполнялась резекция пищевода с одномоментной пластикой желудочным стеблем. Полный местный регресс опухоли достигнут в 34,7% случаев в группе с применением ВПБТ, и в 30% в группе с применением ДЛТ. Отдаленные результаты удалось проследить у 90,8% больных. Применением химиолучевой терапии на предоперационном этапе удалось увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных РП с увеличением медианы безрецидивной выживаемости – 27 против 12 мес. ($p=0.001$) и общей выживаемости – 29 против 14 мес. ($p=0.001$) в сравнении с только хирургическим лечением.

Ключевые слова: рак пищевода, брахитерапия, неоадьювантная химиолучевая терапия

Среди десяти наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, рак пищевода за-

нимает восьмое место в мировой статистике с удельным весом 3,8% [9]. При этом в структуре мировой смертности РП находится на 6-м месте [4]. Пятилетняя выживаемость больных РП до настоящего времени не превышает 10-15% [2,3]. Важным аспектом проблемы РП остаётся низкая ранняя выявляемость заболевания. Так в Санкт-Петербурге за период с 2006 по 2008 гг. более 60% больных, обратившихся к онкологу, имели III – IV стадию заболевания [2].

Несмотря на бурное развитие хирургических технологий за последние десятилетия, невозможно улучшить отдаленные результаты лечения РП с помощью только операции. При инвазии опухоли глубже мышечного слоя, радикальная резекция пищевода возможна менее чем в 70% случаев [4]. Хирургическое лечение в виде основного метода воздействия может применяться только при начальных формах РП [5]. При более распространенном процессе необходим мульти-модальный подход.

Комплексное лечение повышает выживаемость больных РП по сравнению с только хирургическим или химиолучевым воздействием [14]. В настоящее время проведено множество рандомизированных исследований посвященных эффективности предоперационной химиолучевой терапии при РП, а также комплексной оценки их результатов. Большинство исследователей констатируют достоверное увеличение выживаемости больных после комплексного лечения [11,13-15,18,21].

Основным компонентом предоперационного лечения является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Для поиска оптимальной схемы лучевой терапии исследователи изменяют дозы облучения и режимы фракционирования [7,20]. Некоторые авторы применяют сочетание дистанционного облучения с внутриспросветной брахитерапией (ВПБТ), отмечая эффективность комбинации методов, но вместе с этим и увеличение количества осложнений [10,16,22].

В лечении рака пищевода ВПБТ имеет ограниченное применение, как правило, с паллиативной целью или в сочетании с ДЛТ. Исследования

по применению ВПБТ в предоперационном режиме встречаются в литературе редко и не носят системного характера. При этом брахитерапия применяется не самостоятельно, а в сочетании с дистанционным облучением или в контрольной группе сравнения [1,6,17]. Однако результаты применения высокодозной брахитерапии в паллиативном лечении РП указывают на высокую эффективность метода при контроле дисфагии и сравнительно низкое количество осложнений [8,12,19].

Материалы и методы

В исследование включено 134 пациента, получивших лечение в клинике «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» в период 1999 по 2014 годы по поводу рака грудного отдела пищевода. Исследование было открытым, сравнительным, нерандомизированным и проспективным. Для анализа хирургического метода лечения использована ретроспективная контрольная группа.

Все пациенты перед началом лечения подвергались комплексному обследованию. Стадия рака пищевода определялась по объективным данным на основании седьмого издания TNM классификации злокачественных опухолей. Проводилась оценка общего состояния больного, функции сердечнососудистой и дыхательной системы. Инструментальное обследование включало в себя спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и живота с внутривенным и пероральным контрастированием, рентгеноскопию пищевода, фиброзофагогастродуоденоскопию, эндосонографию пищевода, ультразвуковое исследование мягких тканей шеи и органов брюшной полости, фибрала-

ринготрахеобронхоскопию. Клиническую оценку регресса опухоли после индукционной терапии проводили комплексно с использованием эндоскопических и рентгенологических методов.

Основная группа комплексного лечения включила 83 больных раком грудного отдела пищевода. Все пациенты получили индукционную химиолучевую терапию. Внутрисветная брахитерапия, как основной компонент предоперационного лечения, применялась у 54 больных, дистанционная лучевая терапия – у 29. Контрольная группа состояла из 51 пациента, которые получили только хирургическое лечение (табл. 1).

Группы сопоставимы по полу, возрасту, гистологической структуре опухоли. В основной группе комплексного лечения чаще встречалась верхнегрудная локализация патологического процесса и средняя протяженность опухоли была больше ($p < 0,05$), чем в контрольной.

Распределение больных по стадиям заболевания представлено в табл. 2.

В основной группе 29 из 83 пациентов получали индукционную дистанционную лучевую терапию в стационаре на линейных ускорителях электронов или гамма-терапевтических аппаратах в режиме классического фракционирования по 2 Гр ежедневно на протяжении пяти рабочих дней и суммарная очаговая доза (СОД) на опухоль и зоны регионарного метастазирования составляла 40-45 Гр общей длительностью 4-4,5 недели.

Индукционная терапия с использованием высокодозной внутрисветной брахитерапии проведена 54 из 83 пациентам основной группы. Облучение начиналось после аргонплазменной реканализации опухолевого стеноза и формирования ровного канала в опухоли. ВПБТ пищевода проводилась на аппарате «MicroSelectron-HDR» с источником иридия-192 и активностью 10 Ки. Процедура ВПБТ достаточно легко переносилась пациентами. Разовая очаговая доза (РОД) составляла 7 Гр один раз в неделю.

Таблица 1.
Общая характеристика исследуемых групп больных

Характеристика больных	Количество больных (%)			
	Основная группа			Контрольная группа (n=51)
	ВПБТ (n=54)	ДЛТ (n=29)	Всего (n=83)	
Пол: мужчины женщины	41 (49,4%) 13 (22,9%)	23 (27,7%) 6 (7,2%)	64 (77,1%) 19 (22,9%)	36 (70,6%) 15 (29,4%)
Средний возраст, лет	57,9±1,3	59,3±1,5	58,4±1,0	60,3±1,1
Морфологический тип: плоскоклеточный аденокарцинома	51 (94,4%) 3 (5,6%)	26 (89,7%) 3 (10,3%)	77 (92,8%) 6 (7,2%)	44 (86,3%) 7 (13,7%)
Локализация опухоли: Верхнегрудная Среднегрудная Нижнегрудная	5 (16,9%) 29 (53,0%) 20 (30,1%)	9 (31,0%) 15 (51,8%) 5 (17,2)	14 (16,9%) 44 (53,0%) 25 (30,1%)	1 (2,0%) 30 (58,8%) 20 (39,2%)
Средняя длина опухоли, мм	64,6±3,0	72,4±3,7	67,3±2,4	52,9±3,6

Таблица 2.
Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Количество больных (%)			
	Основная			Контрольная (n=51)
	ВПБТ (n=54)	ДЛТ (n=29)	Всего (n=83)	
IB	1 (1,9%)	1 (3,5%)	2 (2,4%)	3 (5,9%)
IIA	10 (18,5%)	2 (6,9%)	13 (15,7%)	17 (33,3%)
IIB	25 (46,3%)	6 (20,7%)	30 (36,1%)	24 (47,1%)
IIIA	16 (29,6%)	7 (24,1%)	23 (27,7%)	2 (3,9%)
IIIB	2 (3,7%)	4 (13,8%)	6 (7,2%)	2 (3,9%)
IIIC	0 (0%)	9 (31,0%)	9 (10,8%)	3 (5,9%)
Всего:	54 (100%)	29 (100%)	83 (100%)	51 (100%)

Проводилось три сеанса до СОД 21 Гр. Лечение длилось 2,5-3 недели.

В обеих подгруппах одновременно с первым сеансом облучения проводился первый цикл предоперационной химиотерапии по стандартной схеме, цисплатин в сочетании с 5-фторурацилом. Данное лечение в составе индукционной терапии включало два цикла с интервалом 28 дней с еженедельным контролем клинических и биохимических показателей периферической крови и функционального состояния сердечнососудистой системы. Применялся цисплатин в дозе 75-100 мг/м², 5-фторурацил вводился непрерывно инфузором в течение 4-5 суток в дозе 1000 мг/м²/сут. Редукция дозы химиопрепаратов, а также разделение общего объема препаратов платины на несколько ежедневных введений проводились при наличии сопутствующей патологии или регистрации осложнений на первом этапе предоперационной терапии. Доза цитостатиков могла быть уменьшена на 25-50%.

Хирургический этап лечения в группе комплексной терапии осуществлялся после оценки результатов контрольного обследования. При отсутствии отдаленных метастазов, тяжелых осложнений химиолучевого лечения, а также удовлетворительном состоянии больного выполнялась радикальная операция. Больные основной группы, не получившие хирургическое лечение, исключались из дальнейшего исследования. В последующем они направлялись на радикальное химиолучевое или паллиативное лечение.

Больным основной и контрольной группы на хирургическом этапе выполнялась радикальная операция — субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой желудка, перемещенным в плевральную полость, с формированием пищеводно-желудочного анастомоза в куполе правого гемиторакса при операции Lewis или на шее при операции McKeown. Применялся комбинированный доступ: лапаротомия, правосторонняя торакотомия и дополнительный разрез на шее при операции McKeown. Критериями выбора типа резекции пищевода служили локализация процесса и его распространенность. При верхнегрудном расположении РП выполнялись три вида оперативных вмешательств: операция по типу McKeown, транстрахеальная эзофагэктомия, фаринголарингоэзофагэктомия. Объем удаления регионарных лимфатических узлов выбран по принятой во многих центрах методике двузональной (2F) или трёхзональной лимфатической диссекции (3F) в зависимости от локализации опухоли и данных клинического обследования. Использовались два пути проведения трансплантата. При внутриплевральном анастомозе трансплантат проводился в естественном ложе пищевода, при формировании анастомоза на шее — за грудиной. Для создания желудочного трансплантата использовался линейный сшивающий аппарат. При отсутствии противопоказаний выполнялись эндовидеохирургические резекции пищевода. Пищеводно-желудочный анастомоз формировался циркулярным сшивающим аппаратом при минимальноинвазивных операциях и вручную — при открытых.

Статистическая обработка материала проводилась по стандартным методикам с применением непараметрических критериев Фишера и χ^2 в программных пакетах «SPSS» и «Statistica». Анализ выживаемости осуществлялся методом Kaplan-Meier. Для выявления независимых факторов прогноза использовалась регрессионная модель Кокса.

Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение после индукционной терапии было проведено в 90,7% случаев в подгруппе с ВПБТ, в то время как в подгруппе с ДЛТ — только в 69,0% ($p < 0,05$ по критерию χ^2). Девяти пациентам подгруппы с применением ДЛТ операция не выполнена, доля осложнений предоперационного лечения в этой категории составила 66,6%, прогрессирования — 33,4%. В подгруппе с ВПБТ хирургическое лечение не получили пять пациентов, доля осложнений предоперационного лечения в этой категории составила 60%, прогрессирования — 20%, сопутствующих заболеваний — 20%. Летальный исход зафиксирован в 5 (7,3%) случаях в основной группе, при этом 4 из них после использования ДЛТ. В контрольной группе смерть больного зафиксирована в 4 (7,8%) случаях. Значимых различий по летальности в основной и контрольной группах не отмечено ($p > 0,1$). Несостоятельность эзофагогастроанастомоза отмечена у 6 (8,7%) больных основной группы и у 4 (7,8%) пациентов контрольной группы, различия не значимы ($p > 0,1$). При этом у больных, после применения ДЛТ, несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза встречалась значительно чаще (5 случаев; 25,0%) чем после ВПБТ (1 случай; 2,0%). Различия между подгруппами ВПБТ и ДЛТ по частоте несостоятельности анастомоза были значимы ($p < 0,01$ по критерию χ^2).

Непосредственной задачей предоперационной химиолучевой терапии при местнораспространенном РП является достижение наибольшей резорбции опухолевой ткани и подавление её регионарных очагов. Наличие регресса повышает резектабельность опухоли и уменьшает число нерадикальных резекций, а также увеличивает выживаемость больных местнораспространенным РП.

Таблица 3.
Оценка регресса опухоли пищевода после индукционной терапии по результатам эндоскопических исследований

Оценка эффекта	Количество больных (%)			
	ВПБТ (n=54)		ДЛТ (n=29)	
Полный регресс	11(20,4%)	55,6%	4 (13,8%)	55,2%
Частичный регресс	19 (35,2%)		12 (41,4%)	
Стабилизация	13 (24,1%)		6 (20,7%)	
Прогрессирование	1 (1,9%)		3 (10,3%)	
Рубцовая стриктура	10 (18,5%)		4 (13,8%)	

Контрольная ФЭГДС была выполнена всем больным основной группы комплексного лечения, данные представлены в табл. 3.

Согласно представленным данным видно, что суммарный ответ в виде полного и частичного регресса опухоли на проведенное предоперационное лечение сопоставим в подгруппах комплексного лечения и превышает 50%. Статистически значимых различий в частоте встречаемости полных местных регрессов, локального прогрессирования опухоли, а также рубцовых стриктур пищевода после индукционной терапии по данным эндоскопических методов исследования в обеих подгруппах комплексного лечения выявлено не было ($p>0,1$).

Распределение больных основной группы по степени регресса опухоли на основании данных рентгенологических методов исследования представлено в табл. 4.

Таблица 4.
Оценка клинического регресса опухоли пищевода после индукционной терапии по результатам рентгенологических методов исследования

Оценка эффекта	Количество больных (%)	
	ВПБТ (n=54)	ДЛТ (n=29)
Полный регресс (100%)	5 (9,3%)	1 (3,4%)
Частичный регресс (>50%)	11 (20,4%)	10 (34,5%)
Стабилизация (<50%)	28 (51,8%)	10 (34,5%)
Без эффекта	7 (13,0%)	8 (27,6%)
Прогрессирование	3 (5,6%)	0

В подгруппе с применением ВПБТ частота полных или частичных ответов опухоли на предоперационное лечение составила 29,7%, в подгруппе с применением ДЛТ – 37,9%. Статистически значимых различий по рентгенологическим параметрам регресса опухоли пищевода в данных подгруппах не выявлено ($p>0,05$).

Лечебный патоморфоз опухоли пищевода оценивался нами по критериям Японского научного сообщества по лечению заболеваний пищевода (JES) (Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus, 2012). Данная система оценки патоморфологического регресса РП оказалась наиболее простой и удобной для применения в клинической практике.

Патоморфологический регресс оценивался по степеням: Степень 0 – отсутствие признаков лечебного воздействия после предоперационной химиолучевой терапии; Степень 1a – 2/3 или более опухолевых клеток в препарате, включая поврежденные; Степень 1b – доля опухолевых клеток превышает 1/3, но не более 2/3 в препарате при наличии дистрофических изменений; Степень 2 – менее 1/3 опухолевых клеток, при этом оставшиеся с признаками некроза и выраженных дистрофических изменений; Степень

3 – полный патоморфоз опухоли. А также следующие: pT0 pN(+) – полный местный патоморфоз опухоли при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах; pT1-3 pN(-) – полный патоморфоз в лимфатических узлах, зафиксированный в препарате при наличии резидуальной опухоли.

В таблице 5 показано распределение пациентов основной группы комплексного лечения по степени патоморфоза РП после индукционной терапии.

Таблица 5.
Распределение больных основной группы по степени лечебного патоморфоза опухоли пищевода после комплексного лечения

Степень регресса	Количество больных (%)	
	ВПБТ (n=49)	ДЛТ (n=20)
Степень 0	11 (22,5%)	5 (25,0%)
Степень 1a	9 (18,4%)	3 (15,0%)
Степень 1b	3 (6,1%)	1 (5,0%)
Степень 2	7 (14,3%)	4 (20,0%)
Степень 3 (полный)	12 (24,5%)	4 (20,0%)
pT0 pN(+)	5 (10,2%)	2 (10,0%)
pT1-3 pN(-)	2 (4,1%)	1 (5,0%)

Анализ удаленного материала показал, что полный местный регресс опухоли (pT0 pN-/+) зафиксирован в 17 (34,7%) случаях в группе с применением ВПБТ и в 6 (30,0%) случаях в группе с применением ДЛТ.

Реакция опухоли на предоперационную терапию в виде полного или частичного лечебного патоморфоза зарегистрирована в 38 (77,5%) случаях в подгруппе больных с применением ВПБТ и в 15 (75,0%) случаях в подгруппе с ДЛТ. Также хочется отметить три случая полного регресса опухоли в метастатических лимфатических узлах, согласно результатам гистологического исследования, два из которых в подгруппе с применением ВПБТ. Статистически значимых различий в количестве случаев полного или частичного патоморфоза опухоли пищевода в подгруппах с ВПБТ и ДЛТ выявлено не было ($p>0,1$).

Общая и безрецидивная выживаемость в исследуемых группах больных

Из 120 оперированных больных отдаленные результаты удалось проследить в 109 случаях (90,8%). Из последующего наблюдения выбыли 2 (2,9%) пациента из основной группы комплексного лечения и 9 (17,6%) больных контрольной группы, контакт с которыми был потерян после завершения лечения. Больные в группе хирургического лечения находились под наблюдением с марта 1999 года по апрель 2015 года, медиана

наблюдения составила 13 месяцев (в интервале от 1 до 81 месяца). В группе комплексного лечения больные наблюдались с марта 2007 года по апрель 2015 года, медиана наблюдения – 22 месяца (в интервале от 2 до 91 месяца). Один год после начала лечения прожили 47 (70,2%) из 67 пациентов, получивших индукционное лечение с последующей операцией. В группе только хирургического лечения один год прожили 25 (59,5%) больных из 42 отслеженных. При этом выявлена тенденция к увеличению выживаемости в группе комплексного лечения ($p=0,086$).

При определении безрецидивной выживаемости (по методу Kaplan-Meier) получены следующие данные (рис. 1): в группе комплексного лечения с применением индукционной терапии медиана составила 27 мес. (95% ДИ 8,96 – 45,04), в группе хирургического лечения – 12 мес. (95% ДИ 7,98 – 16,02). Выявлены значимые различия безрецидивной выживаемости в исследуемых группах ($p=0,001$ по критерию log-rank).

Общая выживаемость также была достоверно выше в группе комплексного лечения ($p=0,001$ по log-rank критерию). Медиана общей выживаемости в группе комплексного лечения с применением индукционной терапии составила 29 мес. (95% ДИ 14,40 – 43,60) против 14 мес.

(95% ДИ 4,62 – 23,38) в группе только хирургического лечения.

Применение мультимодального подхода к лечению рака грудного отдела пищевода с использованием химиолучевой терапии на предоперационном этапе способствовало увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

С целью определения значимых факторов, влияющих на выживаемость больных, был проведен однофакторный статистический анализ данных по методу Kaplan-Meier. При оценке общей выживаемости больных, распределённых по таким признакам как морфологический тип опухоли, протяженность опухолевых изменений более 60 мм, тип операции и наличие послеоперационных осложнений значимых различий в обеих исследуемых группах выявлено не было.

Достоверно влияющим на общую выживаемость фактором в группе комплексного лечения был возраст больных старше 60 лет ($p=0,014$). Медиана общей выживаемости у пациентов младше 60 лет в основной группе не достигнута (рис. 2), а в выборке с возрастом более 60 лет – 18 мес. (95% ДИ 9,09 – 26,90). В контрольной группе хирургического лечения возраст больных старше 60 лет не оказывал значимого влияния на общую выживаемость ($p=0,662$).

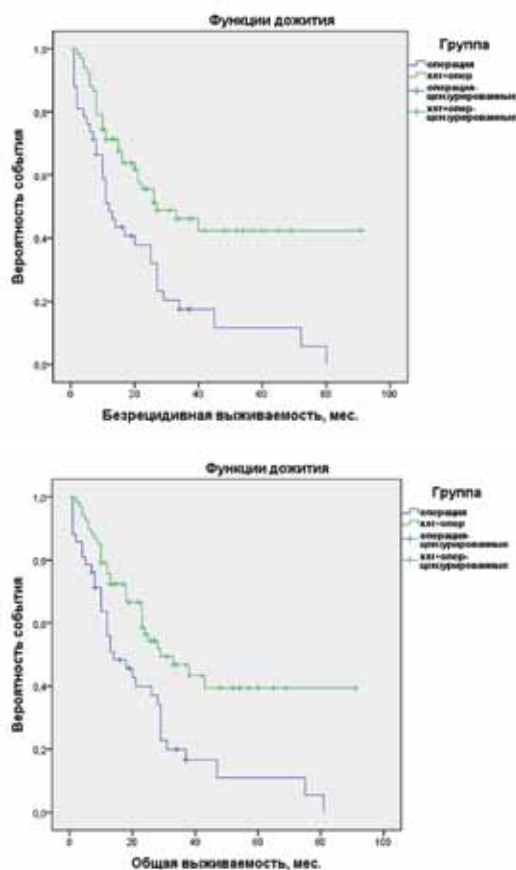


Рис. 1. Общая и безрецидивная выживаемость больных основной группы комплексного лечения и контрольной группы хирургического лечения

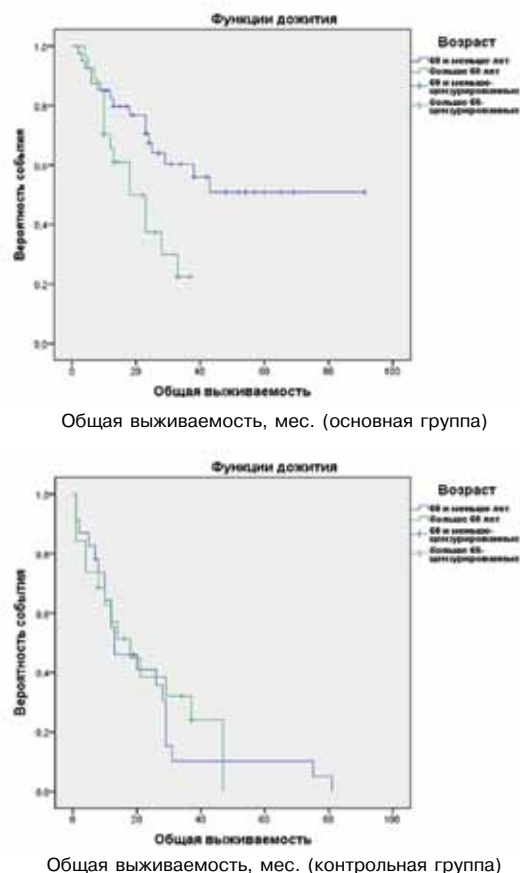


Рис. 2. Общая выживаемость больных в основной и контрольной группе комплексного лечения в зависимости от возраста (больше и меньше 60 лет)

Исходя из этого, можно предположить, что больные старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями тяжелее переносят комплексное лечение с применением химиолучевой терапии, при этом удовлетворительно переносят хирургическое лечение.

В обеих исследуемых группах влияние глубины инвазии опухоли пищевода по результатам клинического обследования до лечения (сТ) не было значимым ($p=0,375$ в основной группе и $p=0,278$ в контрольной). При этом глубина инвазии первичной опухоли после лечения, по результатам гистологического исследования (рТ), оказалась значимым фактором в основной группе комплексного лечения ($p=0,007$). Медиана общей выживаемости при рТ0 – 38 мес., рТ1 и рТ2 не достигнута, рТ3 – 18 мес. (95% ДИ 9,06 – 26,94), рТ4 – 13 мес. (95% ДИ 1,49 – 24,52).

Поражение опухолью регионарных лимфатических узлов, выявленное при обследовании до лечения (сN) или после него (рN), не оказывало существенного влияния на общую выживаемость больных основной группы комплексного лечения ($p=0,382$ до лечения и $p=0,100$ после лечения). Однако в контрольной группе только хирургического лечения оба фактора были значимыми ($p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно). Отсутствие значимого влияния данных признаков на выживаемость больных основной группы связано с применением индукционной химиолучевой терапии. При этом медиана общей выживаемости больных основной группы комплексного лечения при рN0 не достигнута, при рN1 – 23 мес. (95% ДИ 13,12 – 32,88), при рN2 – 18 мес. (95% ДИ 11,36 – 24,64).

Стадия заболевания, установленная по результатам гистологического исследования после проведения радикального лечения (рTNM), была значимым фактором в обеих исследуемых группах ($p=0,001$). Медианы общей выживаемости больных основной группы комплексного лечения (рис. 3) в зависимости от патоморфологической стадии заболевания были следующими: при 0, I стадии – медиана не достигнута, при II стадии – 38 мес., при III стадии – 18 мес. (95% ДИ 10,18 – 25,82), при IV стадии – 4 мес. В контрольной группе хирургического лечения (рис. 5) медиана общей выживаемости при I стадии не достигнута, при II стадии – 29 мес. (95% ДИ 18,88 – 39,32), при III стадии – 12 мес. (95% ДИ 6,85 – 17,15).

В основной группе по результатам однофакторного анализа на выживаемость больных оказывали значимое влияние следующие факторы: возраст больных старше 60 лет, степень инвазии первичной опухоли по результатам гистологического исследования (рТ), стадия процесса после радикального лечения (рTNM).

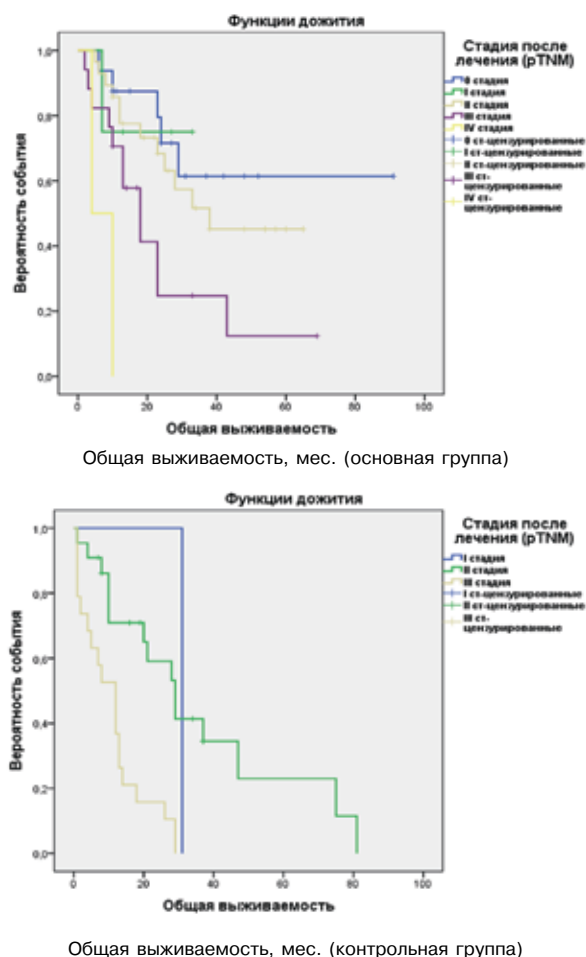
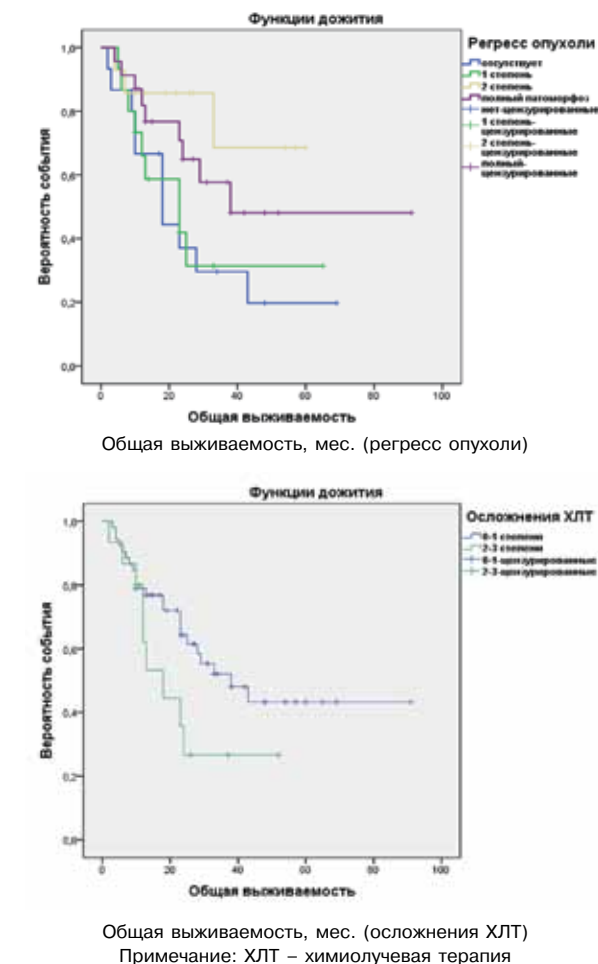


Рис. 3. Общая выживаемость больных основной и контрольной группы в зависимости от патоморфологической стадии заболевания (рTNM)

Также необходимо отметить влияние степени регресса опухоли на выживаемость больных основной группы. Медиана общей выживаемости при полном регрессе опухоли (рис. 4) составила 38 мес., при регрессе 2 степени (более 65 %) – не достигнута, при 1 степени (до 65%) – 23 мес. (95% ДИ 7,02 – 38,98), при отсутствии регресса – 18 мес. (95% ДИ 8,65 – 27,35). Различия в медианах выживаемости существенны, однако в данном случае не являются достоверными ($p=0,063$).

Важным фактором являлись осложнения индукционной химиолучевой терапии. Больные были разделены на две группы: первая – осложнения не зафиксированы или легкой степени, не требующие дополнительной терапии; вторая – осложнения 2-3 степени, для коррекции которых проводилось дополнительное лечение. При однофакторном анализе данный параметр не оказывал значимого влияния на общую выживаемость больных основной группы ($p=0,105$). При этом медианы общей выживаемости больных существенно отличались (рис. 4): при осложнениях 2-3 степени – 18 мес. (95% ДИ 8,45 – 27,55), при 0-1 степени – 38 мес. (95% ДИ 19,11 – 56,89).



Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. — 436 с.

5. Онкология: национальное руководство / Под. ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — 1072 с.
6. Ariga T., Ogawa K., Shimoji H. et al. Radical Radiotherapy for Superficial Esophageal Cancer: Impact of Clinical N Stage on Survival // *Anticancer Research*. — 2012. — Vol. 32. — P. 3371-3376.
7. Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P. et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 161-167.
8. Eldeeb H., Reza S., Shmueli U. et al. External beam radiotherapy versus brachytherapy in the management of malignant oesophageal dysphagia: a retrospective study // *J. BUON* — 2012. — Vol. 17 (3). — P. 508-511.
9. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 127. — P. 2893-2917.
10. Gaspar L.E., Winter K., Kocha W.I. et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // *Cancer*. — 2000. — Vol. 88. — P. 988-995.
11. Gebbski V., Burmeister B., Smithers B.M. et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* — 2007. — Vol. 8. — P. 226-234.
12. Ghosh S., Sau S., Mitra S. et al. Palliation of dysphagia in advanced, metastatic or recurrent carcinoma oesophagus with high dose rate intraluminal brachytherapy--an eastern Indian experience of 35 cases // *J. Indian Med. Assoc.* — 2012. — Vol. 110 (7). — P. 449-452.
13. Jin H.L., Zhu H., Ling T.S. et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15 (47). — P. 5983-5991.
14. Kranzfelder M., Schuster T., Geinitz H. et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer // *Br. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98. — P. 768-783.
15. McKenzie S., Mailey B., Artinyan A. et al. Improved Outcomes in the Management of Esophageal Cancer with the Addition of Surgical Resection to Chemoradiation Therapy // *Annals of Surgical Oncology* — 2011. — Vol. 18. — P. 551-558.
16. Muijs C. T., Beukema J. C., Mul V. E. et al. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma. Radiotherapy and Oncology. — 2012. — Vol. 102. — P. 303-308.
17. Raval M., Zouain N. The effectiveness of high dose rate brachytherapy using a special applicator set with external beam radiation treatment and chemotherapy followed by surgery as a treatment of adenocarcinoma of the esophagus: A case series of single institution with literature review // *J. of Can. Research and Experimental Oncol.* — 2011. — Vol. 3. — P. 1-7.
18. Sjoquist K.M., Burmeister B.H., Smithers B.M. et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis // *Lancet Oncology* — 2011. — Vol. 12. — P. 681-692.

19. Sur R.K., Levin C.V., Donde B. et al. Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced esophageal carcinoma--an International Atomic Energy Agency study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 53 (1). — P. 127-133.
20. Tepper J., Krasna M.J., Niedzwiecki D. et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781 // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 1086-1092.
21. Urschel J.D., Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer // *Am. J. Surg.* — 2003. — Vol. 185. — P. 538-543.
22. Vuong T., Szego P., David M. et al. The safety and usefulness of high-dose-rate endoluminal brachytherapy as a boost in the treatment of patients with esophageal cancer with external beam radiation with or without chemotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63. — № 3. — P. 758-764.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

E.V.Levchenko¹, S.V.Kanaev¹, E.I.Tyuryaeva¹, S.Yu. Dvoretzky^{1,2}, A.M.Shcherbakov¹, I.V.Komarov^{1,2}, N.V.Khandogin¹, A.O.Ivantsov¹, L.Yu.Shabaturov¹

Results of complex treatment of patients with thoracic esophageal cancer

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology

² I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University
St. Petersburg

In the open, comparative, non-randomized and prospective study conducted from 2007 to 2014 there were included 83 patients who received combined treatment for thoracic esophageal cancer. For a comparative analysis there was used a retrospective control group of 51 patients with esophageal cancer who had undergone surgery alone from 1999 to 2014. Complex treatment of patients with advanced forms of thoracic esophageal cancer included argon-plasma recanalization of the lumen of the esophagus followed by neoadjuvant chemoradiotherapy in two versions. One group of patients (29) received external beam radiotherapy, prescription dose of 40-45 Gy, the other group of patients (54) received intraluminal brachytherapy, 3 sessions of 7 Gy, prescription dose of 21 Gy. All patients synchronously with radiotherapy there were performed two cycles of polychemotherapy on PF scheme. A month after the neoadjuvant treatment there was carried out resection of the esophagus with simultaneous plastics by gastric stem. Complete local tumor regression was achieved in 34,7% of patients in group with intraluminal brachytherapy and 30% in the group with external beam radiotherapy. Long-term results could be traced in 90.8% of patients. Using chemoradiotherapy on preoperative stage we managed to increase disease-free and overall survival of patients with an increase of median of progression-free survival — 27 against 12 months and overall survival — 29 against 14 months in comparison with surgery alone.

Keywords: esophageal cancer, brachytherapy, neoadjuvant chemoradiotherapy