

Ульяновский  
государственный  
университет, кафедра  
онкологии и лучевой  
диагностики;  
ГУЗ областной  
клинический  
онкологический  
диспансер, г. Ульяновск

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА

Н.В. Деньгина

*Рак пищевода –  
болезнь, которую  
можно лечить, но,  
к великому сожалению,  
она крайне редко  
поддается излечению*

Прогресс в диагностике и лечении многих злокачественных опухолей, достигнутый к настоящему времени, позволяет исследователям с возрастающим энтузиазмом смотреть в будущее и продолжать поиски оптимальных комбинаций различных методов, а энтузиазм – это хороший двигатель и для теоретической деятельности, и для практических изысканий, поскольку на оптимистичной волне можно действительно свернуть горы. Но бывают ситуации, когда хочется преклонить голову перед упорством исследователей, ведущих долгие и порой безуспешные поиски наиболее эффективных подходов к лечению больных с некоторыми опухолями, к которым, в частности, относится рак пищевода.

В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около 480 тысяч новых случаев этого заболевания, при этом смертность буквально следует по пятам: 400 тысяч смертей от рака пищевода каждый год. На рубеже первых двух десятилетий XXI века зафиксировано 6-кратное увеличение заболеваемости аденокарциномой пищевода (тогда как заболеваемость плоскоклеточным раком остаётся примерно на прежнем уровне) и 7-кратное увеличение смертности, даже в регионах, которые не принято считать эндемичными, – в Северной Америке и Европе. Эта редкая по своему коварству опухоль прочно утвердилась на восьмом месте по заболеваемости среди всех злокачественных образований и на шестом – по смертности [1, 2]. За прошедшие 2-3 десятилетия драматически изменилось и биологическое поведение опухоли – в сторону ухудшения дифференцировки и более обширного вовлечения регионарных лимфоузлов [3].

Несмотря на то что существуют разные морфологические варианты опухолей пищевода, около 98% приходится всё-таки на плоскоклеточный рак и аденокарциному. Исторически они всегда воспринимались как единая болезнь, и в огромном числе исследований, посвящённых этой проблеме, не существовало дифференцированного подхода к их лечению. К настоящему моменту времени накопилось немало подтверждений гипотезы, что аденокарцинома и плоскоклеточный рак пищевода являются собой разные болезни со своими собственными этиологией, эпидемиологией, прогнозом и ответом на проводимое лечение.

Рак пищевода – болезнь, которую можно лечить, но, к великому сожалению, она крайне редко поддается излечению. Показатели 5-летней общей выживаемости варьируют в широких пределах от 5 до 40%, и, пожалуй, лишь у очень немногих пациентов с ранней стадией процесса удастся добиться хороших результатов лечения. Для больных резектабельным раком пищевода хирургический метод всегда рассматривался как основной, однако, при его применении в изолированном варианте эффективность лечения остаётся неудовлетворительной, и медиана выживаемости больных не превышает 18 месяцев [4]. Поэтому исследователи и клиницисты по сей день находятся в постоянном поиске наиболее эффективного подхода к лечению этой патологии с целью увеличения продолжительности жизни своих пациентов. Порой эти поиски напоминают метания, и поскольку зачастую получаемые результаты не оправдывают ожиданий, и количество негативных исследований велико, упорство учёных, посвящающих этой сложной теме всю свою жизнь, вызывает глубочайшее уважение. «Безумству храбрых поём мы славу!..»

За весь исторический период эволюции лечения рака пищевода было предложено и опробовано множество лечебных схем:

- только операция
- только лучевая терапия
- только химиолучевое лечение
- неоадьювантная лучевая терапия с последующей операцией
- индукционная химиотерапия с последующей операцией
- химиолучевое лечение с последующей операцией
- адьювантное лечение (лучевая терапия, химиотерапия)
- и другие...

Попробуем в данном обзоре продвигаться далее по методу исключения, рассматривая особенности отдельных схем лечения и отвергая те, результаты которых считаются неудовлетворительными на настоящий момент времени.

Итак, **хирургический метод** в изолированном варианте. Прогноз явно мрачный для подавляющего большинства больных, поскольку, во-первых, изначально, на момент постановки диагноза, более половины из них имеют нерезектабельный или метастатический процесс. Если в самой ранней стадии, когда опухоль ограничена только слизистой пищевода, радикальная операция позволяют излечить пациента, то при более распространенном процессе этот метод уже нельзя назвать стандартом. Во-вторых, частота поражения регионарных лимфоузлов, особенно при аденокарциноме, достигает 85-95% (при плоскоклеточном раке – 50-60%), а этот фактор весьма драматически влияет на выживаемость: даже при адекватно выполненной радикальной операции в случае N1 пятилетняя выживаемость редко превышает 10%, тогда как при N0 она колеблется в пределах 44-57% [5]. В-третьих, радикальная операция на пищеводе является одной из наиболее сложных в техническом отношении и наиболее тяжело переносимых для пациента: процент послеоперационной летальности весьма высок, особенно в менее крупных региональных лечебных учреждениях (около 10%, в крупных специализированных академических центрах – до 5%). В любом случае, операция как самостоятельный метод лечения может быть применена лишь у больных с опухолью T1, располагающейся вне шейного отдела пищевода, при отсутствии признаков поражения регионарных лимфоузлов.

#### **Лучевая терапия в самостоятельном варианте.**

В целом, результаты лечения оказались даже менее благоприятны. В основном, изолированная лучевая терапия применяется у больных, которым по ряду причин отказано в проведении операции или химиотерапии, поэтому в данном случае этот метод принято рассматривать в большей степени как паллиативный. Показатели 5-летней выживаемости не превышают 5-10% [6], а высокий процент локальных рецидивов (до 90%) зарегистрирован несколькими рандомизированными исследованиями III фазы, в которых больные, получавшие только луче-

вую терапию, входили в группу контроля. Более того, большинству больных очень трудно подвести к очагу дозу свыше 60 Гр, особенно при наличии протяжённого процесса: облучение грудной клетки всегда чревато серьёзными осложнениями, прежде всего, со стороны сердца и лёгких. Исследования, в которых предпринимались попытки эскалации дозы лучевой терапии, чаще всего претерпевали фиаско: при отсутствии разницы в показателях средней и 2-летней выживаемости и локального контроля смертность вовремя лечения была значительно выше в группе высокодозной лучевой терапии [7, 8]. Внедрение в практику новых технологий, возможно, способно изменить ситуацию, но об этом – несколько позднее.

В 70-90-х годах прошедшего века учёными предпринимались многочисленные попытки улучшить результаты лечения путём различных комбинаций главных методов локального воздействия – лучевой терапии и операции.

Согласно канонам, основная цель **предоперационной лучевой терапии** – улучшение локального контроля за счёт уменьшения размеров первичной опухоли, «стерилизации» зон регионарных лимфоузлов и снижения риска диссеминации опухолевых клеток во время операции. При всей несомненной логичности этого постулата, в случае рака пищевода, как показали 5 рандомизированных исследований и 2 мета-анализа, явных преимуществ предоперационного облучения выявлено не было. В целом, вышеупомянутые исследования оказались относительно немногочисленными и, кроме того, были неоднократно критикованы в отношении нескольких аспектов. Так, Nygaard et al. [9] получили 15%-ное преимущество в 3-летней выживаемости, но не достигли статистической достоверности, кроме того, в исследование были включены только больные с плоскоклеточным раком, причем значительное количество из них имели малые размеры опухоли, соответствующие T1. Huang et al. также отметили преимущество в выживаемости в группе предоперационного облучения (46% против 25%), однако статистическая обработка представлена не была [10]. Другие исследования не выявили преимуществ ни в плане повышения резектабельности, ни в общей выживаемости. В исследовании EORTC [11] зарегистрировано снижение локальных рецидивов в группе лучевой терапии (46% против 67%), оказавшееся, впрочем, статистически недостоверным. Возможно, более тщательно спланированное рандомизированное исследование на современном этапе развития техники и технологий лучевой терапии позволило бы выявить статистически значимые преимущества метода предоперационного облучения, но после негативного мета-анализа 2004 года (Malthaner et al. [12]), а также 2005 года (Arnott et al. [15]), не показавшего статистически значимых преимуществ в выживаемости, этой проблемой уже никто не занимался.

Задачи **послеоперационной лучевой терапии** включают воздействие на субклинические метастазы в зоне операции, резидуальную опухоль, например, в линии резекции, что способствовало бы тем самым улуч-

шению показателей локорегионарного контроля (а возможно, и выживаемости). Пять рандомизированных исследований пытались найти преимущества данной последовательности хирургического и лучевого методов, но опять-таки не преуспели. Критерии включения в исследования были весьма разнообразны, дозы и фракционирование лучевой терапии также значительно варьировали. Три из них продемонстрировали небольшое снижение риска локального рецидива, но при этом – отсутствие преимуществ метода в отношении выживаемости. Fok et al. [13], применившие весьма интенсивный гипофракционированный режим послеоперационного облучения (3,5 Гр за фракцию до суммарной дозы 49-52,5 Гр), обнаружили значительное увеличение частоты осложнений со стороны слизистой желудка (37%), снижение общей выживаемости и недопустимо высокий уровень летальности (8%).

Сравнение результатов предоперационного и послеоперационного облучения в уже упомянутом рандомизированном исследовании Fok оказалось бесплодным: никакой разницы в выживаемости. Снова неудача, снова поиск, снова комбинирование методов локального воздействия... Может, недостаточно облучить больного только до или только после операции?.. Iizuka et al. [14] выяснили, что лучевая терапия до и после хирургического лечения в сравнении с только послеоперационной приводит к взлёту уровня летальности и уменьшению средней продолжительности жизни раза в полтора.

Следует помнить, что применение только методов локального воздействия при раке пищевода не препятствует отдалённому метастазированию (до 70% при изолированном лучевом или хирургическом лечении). **Неoadьювантная химиотерапия** теоретически, при определённой чувствительности опухоли, позволяет не только уменьшить размеры первичного очага, но и воздействовать на микрометастазы, снижая риск бурного отдалённого метастазирования. Подобная комбинация методов, без сомнения, была обязана быть опробованной многими исследователями, о чём свидетельствуют 7 рандомизированных исследований, проведённых за 10 лет (1992-2001). Но настолько велико коварство рака пищевода, что логичные стандартные подходы к его лечению опять потерпели неудачу: если клинически полная резорбция опухоли наблюдалась у 19-58% больных, прошедших через предоперационную химиотерапию на основе платиносодержащих схем, то в результате исследования удалённого материала оказалось, что процент морфологических полных регрессий обескураживающе низок – от 2,5 до 13% [16]. Из трёх мета-анализов, в которых проводилось сравнение результатов лечения с включением химиотерапии на предоперационном этапе и без неё, только в одном было зафиксировано статистически достоверное преимущество в 5-летней выживаемости [17].

Столь же неутешительные выводы последовали и после опубликования результатов 3 рандомизированных исследований по применению **адьювантной химиотерапии** при резектабельном раке пищевода. Видимо,

эта тенденция отражает относительную неэффективность химиотерапии в изолированном варианте и демонстрирует, что комбинации данных двух методов в большинстве случаев оказывается недостаточно. Поэтому оптимизация и локального, и системного воздействия в данном случае представляет собой равновеликую задачу.

Помимо воздействия на первичную опухоль и на микрометастазы, подавляющее большинство химиотерапевтических агентов оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны. Логика одновременного применения лучевой терапии и химиотерапии была обоснована и сформулирована ещё в 70-х годах прошлого века. В отношении рака пищевода определённые преимущества подобной комбинации были отмечены многими исследователями, в ряде ситуаций это оказалось случайным. Так, в уже упомянутом исследовании Nygaard (1992 г.), сравнивавшем результаты предоперационного облучения с последующей операцией и только хирургического лечения, авторы отметили небольшое преимущество в 3-летней выживаемости в группе лучевой терапии, но, как показал последующий анализ, только за счёт относительно небольшого числа пациентов, получивших дополнительно химиотерапию. Крупное британское рандомизированное исследование MRC OE02 2002 [18] было примечательно тем, что в группы исследования (неoadьювантная химиотерапия + операция) и контроля (только операция) разрешалось включать некоторое количество больных, получивших также и предоперационную лучевую терапию в относительно небольших дозах (25-32,5 Гр). Позднее авторы отметили, что статистически достоверное увеличение частоты R0 резекций наблюдалось именно в группе химиотерапии: 60% против 54%. Учитывая факт, что к тому моменту времени эффективность именно химиолучевого лечения активно изучалась во многих исследованиях касательно опухолей других локализаций (рак лёгкого и шейки матки, опухоли головы и шеи), разработка схем одновременного или последовательного применения лекарственных препаратов и облучения при раке пищевода оказалась своевременной и вполне логичной.

Тем не менее, поначалу химиолучевая терапия рассматривалась в основном как метод лечения пациентов, не подходящих для операции по ряду причин. Исследование RTOG 85-01 [19] известно тем, что было закрыто вскоре после инициации по причине выявления явного и статистически достоверного преимущества химиолучевого лечения (50,4 Гр, цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + 5FU 1000 мг/м<sup>2</sup> 1-4 дни каждые 4 недели) перед только лучевым лечением в радикальных дозах (64 Гр). Медиана выживаемости составила 14 месяцев в группе исследования против 9,3 месяцев в группе контроля, а показатели 5-летней выживаемости совершенно очаровали научную общественность: 27% против 0%! Но, несмотря на сниженный риск развития локального рецидива при использовании химиолучевого лечения, общий процент рецидивов оставался по-прежнему высоким: 47%. Последующее INT 0123 исследо-

вание [20] поставило целью определить, влияет ли общая доза лучевой терапии на результаты химиолучевого лечения. Исследование также было остановлено раньше времени – но абсолютно по другой причине: смертность во время лечения оказалась значительно выше в группе высокодозной лучевой терапии, тогда как показатели средней и 2-летней выживаемости, а также процент локальных рецидивов значительно не отличались.

Однако посыл был дан: много исследований было инициировано с целью определения эффективности мультимодального лечения, включающего химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение. К настоящему моменту опубликованы результаты, по меньшей мере, 12 рандомизированных исследований III фазы, последнее из них явилось миру в текущем 2012 году. Они охватывают промежуток в 20 лет (1992-2012) – столько времени потребовалось, чтобы оценить возможности предоперационного химиолучевого воздействия и признать мультимодальный подход, пожалуй, наиболее эффективным в лечении рака пищевода, хотя далеко не все из вышеупомянутых исследований оказались позитивными. Схемы лечения в них были весьма разнообразны, это касалось и доз лучевой терапии (20-50,4 Гр), и вариантов химиотерапии, и последовательности этих двух видов неoadъювантного воздействия (одновременное их применение либо последовательное); присутствовали некоторые отличия в вариантах хирургического вмешательства. Авторы были неоднократно критикованы за несостоятельность и противоречивость результатов, за отсутствие дифференциации в подходах к лечению двух основных морфологических вариантов рака пищевода, за малое количество набранных больных и т.д. Чтобы внести некое единообразие в выводы и всё-таки выяснить, есть ли хоть какое-нибудь преимущество мультимодального подхода в отношении выживаемости больных, было сделано несколько (как минимум, пять) мета-анализов по результатам имеющихся исследований.

Первые два мета-анализа (Floric et al. [21]; Urschel et al. [22]) имели определённое сходство в выводах: если показатели одно- и двухгодичной выживаемости практически не отличались при использовании предоперационного химиолучевого лечения в сравнении с только хирургическим методом, то трёхлетние результаты уже имели явное и статистически достоверное преимущество мультимодального подхода (OR: 0.66, 95% CI: 0.47-0.92, P = 0.016). При этом авторы второго мета-анализа 2003 года, в который были включены результаты лечения 1116 пациентов из 9 исследований, отметили, что преимущества наиболее выражены в тех случаях, когда химиотерапия и облучение производились одновременно, а не последовательно. При этом замечена тенденция увеличения смертности в период лечения, пусть не подкреплённая статистически, но, тем не менее, игнорировать сей факт невозможно. Однако даже если исследователям не удавалось полностью провести предоперационный курс, в группе мультимодального лечения процент R0 был явно выше, а у пятой части больных (21%) зарегистрирована полная резорбция опухоли. Авторы одного из последних мета-анализов Gebbski et al. (23), включавшего уже 10 исследований и 1209 пациентов, показали снижение риска смерти от рака пищевода в группе неoadъювантного химиолучевого лечения на 19%, что соответствовало 12% разницы в 2-летней выживаемости.

Надо отметить, что за прошедшие два-три десятка лет учёными были опробованы и протестированы и другие комбинации основных методов лечения этой опухоли в сравнительных анализах (адъювантная химиотерапия против адъювантной лучевой терапии, предоперационная химиотерапия против предоперационного облучения, неoadъювантное химиолучевое лечение против неoadъювантной лучевой терапии и др.). Даже расширенные комбинации с включением гипертермического воздействия, а также с иммунотерапией на послеоперационном этапе изучены в рандомизированных исследованиях.

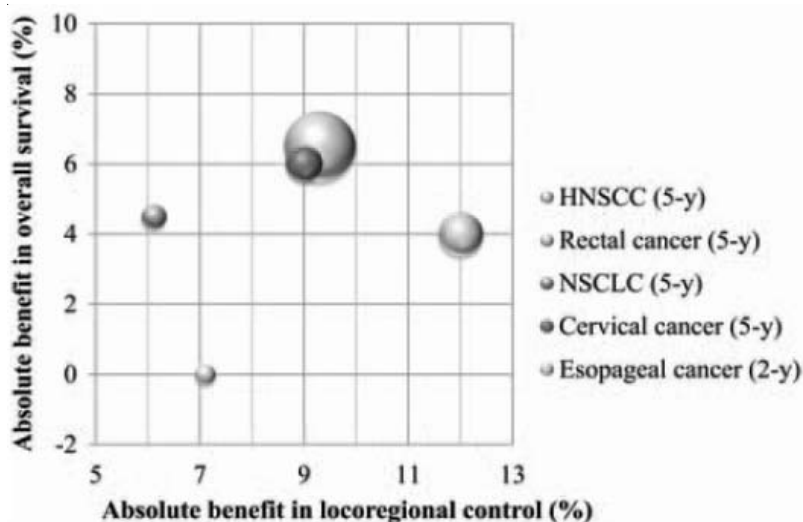


Рис.1. Абсолютное преимущество в выживаемости при применении химиолучевого лечения: данные мета-анализов [24]

Без сомнения, человечество проделало колоссальную работу в поисках наилучшей схемы лечения столь непредсказуемой опухоли, и пусть в большинстве случаев не удавалось выявить каких-либо преимуществ экспериментального метода – любой опыт ценен, даже негативный.

Несмотря на сохраняющееся большое количество разногласий, в настоящее время именно мультимодальный подход – неoadъювантное химиолучевое лечение с последующей радикальной операцией – принят многими (хотя и не всеми) учёными как стандарт лечения по причине лучших показателей частоты полной регрессии, R0 и локального контроля, что коррелирует с общей выживаемостью. Неоднократно показано, что повышение частоты полной регрессии улучшает отдалённые результаты лечения и даже способно отражать картину возможного будущего рецидива заболевания: у пациентов с достигнутым полным ответом на проведённое лечение впоследствии чаще наблюдается отдалённое метастазирование, нежели локальный рецидив. В среднем, при проведении химиолучевого лечения при раке пищевода удаётся достичь частоты pCR в 15-30% случаев, что соответствует почти 50% трёхлетней выживаемости, практически вне зависимости от применённой схемы. Но те предлагаемые исследователями варианты лечения, которые позволяют улучшить эти показатели, можно рассматривать как наиболее перспективные. В любом случае, химиолучевое лечение рака пищевода прочно вошло в повседневную практику наряду с таковым при раке шейки матки, опухолей головы и шеи, рака лёгкого (рис.1).

В то же время нельзя сказать, что химиолучевое лечение при раке пищевода настолько эффективно, что может стать равноценной заменой операции. Существует пока лишь единственное рандомизированное исследование CURE Trial [25], которое сравнило результаты изолированного хирургического либо радикального химиолучевого лечения 80 больных потенциально резектабельным раком пищевода и не обнаружило явных различий в общей и безрецидивной выживаемости. Более поздний ретроспективный анализ 2009 года показал худшие результаты химиолучевого лечения среди пожилых больных с I-II стадией процесса, причём при всех морфологических вариантах опухоли [26]. Очевидно, для достижения оптимальных результатов лечения больных раком пищевода три главных метода специфического лечения должны сбалансированно следовать рядом, но, учитывая высокий процент осложнений и немалую смертность, отбор кандидатов на столь сложное лечение должен быть поистине жесточайшим, с всесторонней оценкой риска лечения. Возможно, те больные, которые прошли через неoadъювантное химиолучевое лечение без особых осложнений, благополучно перенесут и операцию, и именно у них удастся добиться наилучших результатов.

Дальнейшие разработки более современных подходов к мультимодальному лечению рака пищевода связаны, прежде всего, с совершенствованием отдельных аспектов химиолучевой терапии, и именно этой теме хотелось

бы посвятить следующую часть этого обзора.

**Химиотерапевтические препараты, их комбинации и таргетная терапия.** Огромное количество различных лекарственных средств было протестировано в многочисленных исследованиях по раку пищевода, в монорежиме и в комбинации друг с другом. Из тех агентов, что использовались в качестве монокимиотерапии в более старых исследованиях, можно назвать блеомицин, митомицин, 5-фторурацил и препараты платины (цисплатин, карбоплатин); их эффективность не превышала 20%. Более современный аналог платины – оксалиплатин – не применялся в монорежиме, но в комбинации с капецитабином или 5-FU протестирован в исследованиях II и III фазы. По данным корейских и японских авторов, капецитабин проявил эффективность в пределах 24-36%. Эффективность алкалоидов виндезина и винорельбина составила 15-20%, при этом применение последнего приводило к развитию выраженной нейтропении у большинства больных (до 59%).

Были опробованы и препараты из группы таксанов в различных вариантах введения, при этом эффективность лечения колебалась в тех же пределах (15-32%), а выраженная токсичность, в частности, гематологическая, отмечена у недопустимо большого числа больных (нейтропения III-IV степени у 88%).

Ингибиторы топоизомеразы этопозид и иринотекан в монорежиме протестированы в нескольких исследованиях по раку пищевода; и в случае аденокарциномы, и в случае плоскоклеточного рака их эффективность оказалась невысокой: от 0 до 19%.

В настоящее время предпочтение отдаётся всё же не монокимиотерапии, а комбинации препаратов. Те позитивные исследования по неoadъювантному химиолучевому лечению, в которых было отмечено преимущество мультимодального подхода, применяли в основном комбинированные и, чаще всего, платиносодержащие схемы. И по нынешний день наиболее популярнейшая комбинация цисплатин (60-100 мг/м<sup>2</sup>) и 5-фторурацил (750-1000 мг/м<sup>2</sup> в виде пролонгированной инфузии в течение 4-5 дней) является одной из наиболее часто используемых схем по причине высокой доступности, отличного синергизма с лучевой терапией, эффективности как минимум у половины больных и, хоть и часто регистрируемой, но вполне толерантной токсичности. Впервые эта комбинация была опробована в 1987 году на 26 больных плоскоклеточным раком пищевода [27]; лечение оказалось эффективным у 48,7% пациентов. С тех пор схема применялась чрезвычайно часто, будучи изученной многими исследователями, хотя, как ни странно, сравнение эффективности цисплатина в монорежиме и вышеупомянутой комбинации было произведено лишь однажды, в исследовании II фазы по лечению больных местнораспространённым и метастатическим плоскоклеточным раком пищевода [28]. Частота ответов на лечение была выше в группе цисплатин/5-фторурацил (35% против 19%), равно как и медиана выживаемости (33 недели против 28). И хотя эффективность комбинации в лечении

распространённым раком пищевода явно не удовлетворяет учёных, она расценивается как стандарт, по крайней мере, при проведении неoadьювантного лечения [29].

Из современных химиопрепаратов, которые способны улучшить результаты химиолучевого лечения, на предоперационном ли этапе или в качестве самостоятельного метода, следует в первую очередь назвать таксаны. Так, паклитаксел обладает радиосенсибилизирующим действием на опухолевые клетки, возможно, за счёт синхронизации их в радиочувствительных G2/M фазах клеточного цикла. Схемы лечения, основанные на комбинации цисплатин/паклитаксел в сочетании с лучевой терапией, будучи протестированными в ряде исследований конца 1990-х годов, оказались весьма эффективными [30-32], но в то же время их применение способствовало росту числа острых лучевых эзофагитов [32]. Кроме эзофагитов, не стоит забывать ещё и о возможном развитии такого грозного осложнения, как лучевой пневмонит: облучение грудной клетки на фоне применения таксанов чревато подобными бедами, как, например, показывают аналогичные исследования по химиолучевому лечению рака молочной железы. Поэтому дозы химиопрепаратов и облучения, а также последовательность их применения должны быть строго подобраны и сбалансированы, но для этого и существуют I-II фазы клинических исследований. Объединённые усилия учёных по обе стороны океана в поисках оптимальных режимов химиолучевого лечения с таксанами оказались воплощёнными, в частности, в результатах позитивного рандомизированного исследования III фазы, опубликованного в *New England Journal of Medicine* в 2012 году [33]. Триста шестьдесят восемь больных раком пищевода (аденокарцинома в 75% случаев) получали либо радикальное хирургическое лечение в изолированном варианте, либо химиолучевое лечение в неoadьювантном режиме с последующей операцией. Схема химиолучевого режима была протестирована ранее в исследовании II фазы и заключалась в следующем: в течение 5 недель больные получали титрованные дозы карбоплатина (AUC=2) и паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22, 29 дни на фоне лучевой терапии 41,4 Гр/23 фракции, затем в течение последующих 4-6 недель после окончания первого этапа лечения производилось оперативное вмешательство. Результаты лечения, пожалуй, впервые за все предыдущие страницы данного обзора, способны внушить определённый оптимизм: в группе химиолучевого лечения удалось достичь частоты R0 резекций в 92% по сравнению с 69% в группе хирургического лечения (p<0,001), при этом полная регрессия опухоли отмечена в 29% случаев в исследовательской группе. Медиана выживаемости у этих больных оказалась в два раза выше (49,4 месяцев против 24,0), также как и общая выживаемость – значительно лучше (HR, 0.657, 95% CI, 0.495 - 0.871, P = 0,003). Побочные эффекты лечения были вполне приемлемы: 6% лейкопений и 2% нейтропений после химиолучевого лечения при одинаковом уровне послеоперационной летальности (4% в обеих группах).

Но первые исследования с позитивными результатами применения комбинации препаратов платины и таксанов не могли остаться без продолжения: необходимо было сравнение эффективности «старой доброй» схемы цисплатин-5-фторурацил и более современной комбинации с таксанами. Другой представитель этой группы препаратов, доцетаксел, также проявил эффективность в лечении больных с опухолями желудочно-кишечного тракта. Выбор между паклитакселем и доцетакселем скорее из категории искусства, нежели науки. Несколько исследований продемонстрировали схожие показатели терапевтической эффективности и выживаемости при использовании этих препаратов. В проспективном рандомизированном исследовании Zhao et al., результаты которого были опубликованы опять-таки в текущем году, 90 больных с нерезектабельным раком пищевода были равномерно распределены в 2 группы: первая группа пациентов получала химиолучевое лечение с применением стандартной схемы цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день и 5-фторурацил 250 мг/м<sup>2</sup> 1-4 дни, всего 4 курса каждые 28 дней; вторая группа – доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждые 28 дней. Всем больным также проводилась лучевая терапия в традиционном режиме до суммарной дозы 50,4 Гр [34]. Частота ответов в первой группе составила 53,3%, во второй – 73,3%; медиана выживаемости также выгодно отличалась в пользу схемы с доцетакселем: 43,2 мес. против 22,3 мес. Частота развития осложнений лечения была примерно одинаковой в обеих группах, что ещё раз подтверждает хорошую переносимость данной комбинации. Как говорится, берём на вооружение.

Иринотекан, ингибитор топоизомеразы-I, в монорежиме проявил весьма скромную активность в лечении рака пищевода, тогда как в комбинации с цисплатином эффективность возросла до 50%. Преклинические исследования показали, что иринотекан является потенциальным радиосенсибилизатором, увеличивая пропорцию клеток в радиочувствительных G2/M фазах клеточного цикла, а также вызывая большее число двунитевых разрывов в молекуле ДНК, поэтому его присутствие в комбинации с лучевой терапией выглядит многообещающим. Препарат весьма широко изучен в исследованиях I-II фазы в отношении больных гастроэзофагеальными опухолями, в том числе и в сочетании с облучением. Пока изучение эффективности иринотекана в комбинации с цисплатином и лучевой терапией и ограничено исследованиями II фазы, а также рядом ретроспективных анализов, но, по крайней мере, они демонстрируют результаты, вполне сопоставимые с таковыми при использовании более традиционных схем. Так, недавно опубликованные в журнале *Cancer* данные рандомизированного исследования II фазы Ilson et al. (2012 г.) показали, что среди 55 больных резектабельным раком пищевода T2-4M0 после проведения длительного курса предоперационного лечения с включением схемы иринотекан 65 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> 4 дня в неделю в течение последовательных 8 недель с последующим добавлением лучевой

терапии в течение последних 4 недель в дозе 50,4 Гр после хирургического лечения у 69% зарегистрирован чистый хирургический край R0, а полная регрессия опухоли – у 19% больных. Медиана выживаемости составила 37,1 мес [35]. Ожидаются сравнительные исследования III фазы. Запомним.

Точно также недостаточно изучен применительно к раку пищевода и такой уже известный препарат, как оксалиплатин, данные ограничены лишь исследованиями I/II фазы. Так же, как и вышеупомянутые агенты, он великолепно сочетается с облучением, обладая ярко выраженными радиосенсибилизирующими свойствами за счёт способности вызывать грубые деформации молекулы ДНК и блокировать репаративные процессы в клетке. Из целого ряда исследований по определению эффективности препарата в сочетании с лучевой терапией при раке пищевода бросаются в глаза результаты работ с применением трёхкомпонентных схем.

Авторы мультицентрического исследования II фазы [36] применили схему FOLFOX на фоне лучевой терапии в лечении 55 больных местнораспространённым раком пищевода. Объективный ответ зарегистрирован у 59%, а из тех пациентов, которых стало возможно прооперировать, резекция с чистым хирургическим краем была достигнута у 79%, тогда как частота полных ответов приблизилась к 27%. Осложнения носили в основном местный характер (до 25% выраженных эзофагитов).

Испанские авторы в своём недавнем анализе результатов мультицентрического исследования II фазы по неоадьювантному химиолучевому лечению больных плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода и желудка отметили, что применение трёхкомпонентной схемы (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 55 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацил 3 г/м<sup>2</sup> в виде пролонгированной 96-часовой инфузии) на фоне лучевой терапии в дозе 45 Гр приводило к рекордно высоким показателям полных ответов на лечение – 50% при раке пищевода, при этом процент R0 резекций достиг 94%. Однако и токсичность отмечена немалая, включая 1 летальный исход [37].

В настоящее время мировой онкологической наукой сделаны лишь первые шаги по улучшению результатов химиолучевого лечения больных раком пищевода. Весьма скромные, будем надеяться, пока, результаты с применением доступных химиотерапевтических агентов стимулируют разработку новых стратегий, которые, без сомнения, будут базироваться на понимании молекулярной биологии заболевания. Продолжающиеся исследования ставят своей целью обозначить роль онкогенов и туморосупрессорных генов в механизме канцерогенеза рака пищевода; эти факторы могут иметь колоссальное значение, как в качестве биологических прогностических, так и в роли потенциальных мишеней для новых противоопухолевых лекарственных средств. Именно в этом направлении развивается лекарственная индустрия в течение последних 10-15 лет.

В применении к плоскоклеточному раку и гастроэзофагеальной аденокарциномой пищевода к настоящему

времени описано и изучено несколько потенциальных опухолевых маркеров и мишеней, прежде всего, имеющих отношение к регуляции роста (EGFR, HER2/neu, Ki-67), ангиогенезу (VEGF), воспалению (COX-2), контролю клеточной пролиферации (p16, p21, cyclinD1), апоптозу (p53, bax, bcl-2) и др. Большинство из них изучались изолированно, как предикторы клинической эффективности, в частности, ответа на предоперационную химиотерапию и химиолучевое лечение.

Повышенная экспрессия EGFR, согласно иммуногистохимическим исследованиям, весьма часто наблюдается при раке пищевода почти у 80% больных, при этом амплификация гена EGFR встречается, по данным разных авторов, в 8-30% случаев при гастроэзофагеальной аденокарциномой. Многочисленные исследования показали, что увеличенная экспрессия EGFR ассоциирована со статистически значимым снижением общей выживаемости больных раком пищевода [38]. На основании этих выводов в мире было инициировано большое количество исследований I-II фазы по применению малых молекул ингибиторов тирозинкиназы и моноклональных антител в лечении больных гастроэзофагеальным раком. Самые первые исследования были посвящены изучению эффективности gefitiniba, который в дозах 250-500 мг/сутки продемонстрировал активность у химиорезистентных больных немелкоклеточным раком. Большинство из авторов акцентировали своё внимание на лечении пациентов с местнораспространённым нерезектабельным процессом или метастатическим раком пищевода; полученные результаты были весьма скромны, но, тем не менее, интерес к этой проблеме не был утрачен. Одно из наиболее многочисленных исследований по применению gefitiniba при аденокарциномой пищевода и желудка (SWOG Trial 0127 [39]) насчитывало 70 больных, распределённых в две группы по локализации опухоли (1 группа – пищевод/кардиальный отдел желудка, 2 группа – желудок). Процент объективных ответов был довольно низок (9%), причём все они зарегистрированы в 1 группе, вследствие чего дальнейшая стратификация во 2 группу была прекращена по причине отсутствия эффекта. Анализ, проведённый на основании биопсий, показал также и отсутствие корреляции между экспрессией EGFR и противоопухолевой активностью. Параллельное исследование по gefitinibu этого же года [40] зафиксировало ограниченную активность препарата у больных с плоскоклеточным раком при абсолютном отсутствии эффекта при аденокарциномой пищевода. Эту же особенность показали и единичные исследования по применению erlotiniba.

Опыт, накопленный онкологической наукой в течение прошедшего десятилетия по применению анти-EGFR моноклональных антител, несколько шире и включает даже исследования, использовавшие мультимодальный подход к лечению, в том числе и химиолучевую терапию. Так, закончено и опубликовано исследование II фазы, продемонстрировавшее возможность и целесообразность добавления таргетной терапии к химиолучевому

лечению рака пищевода [41]. Авторы применили комбинацию цетуксимаб+карбоплатин/паклитаксел на фоне лучевой терапии у 60 больных и показали вполне приемлемую токсичность, да ещё и неплохой ответ на лечение: 70% полных резорбций опухоли, правда, определённых клинически.

Этими же авторами была оценена токсичность и эффективность другой комбинации – трастузумаб+цисплатин/паклитаксел+лучевая терапия – в исследовании I/II фазы [42]. В целом, гиперэкспрессия HER2/Neu у больных с гастроинтестинальными опухолями зарегистрирована многими учёными, причём частота повышенной экспрессии при плоскоклеточном раке пищевода составляет в среднем 23%, что коррелирует с повышенной частотой экстрамуральной инвазии и плохого ответа на неоадьювантную химиотерапию; при гастроэзофагеальной аденокарциноме – 22%, и это зачастую совпадает с большей глубиной инвазии опухоли, более массивным поражением лимфоузлов, более частым отдалённым метастазированием и худшей выживаемостью. В исследовании Safran et al. девятнадцать пациентов с местнораспространённой аденокарциномой пищевода, с повышенной экспрессией HER2 (3+) либо увеличенной амплификацией гена HER2 получали цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель на фоне лучевой терапии 50,4 Гр; трастузумаб назначался в повышаемых дозах 1, 1,5 или 2 мг/кг еженедельно в течение 5 недель. Учитывая малое количество больных в исследовании, сложно судить об эффективности, но, тем не менее, средняя выживаемость составила 24 месяца, а 2-летняя – 50% при вполне приемлемой токсичности. Отсутствие возможности оценить морфологически ответ на лечение несколько разочаровывает, но, тем не менее, 50% больных, получавших трастузумаб, имели полную клиническую регрессию, зарегистрированную методом эндоскопического ультразвукового обследования. Кроме того, данное и некоторые предыдущие исследования продемонстрировали необходимость точного тестирования на HER2 большинства больных аденокарциномой пищевода и желудка, поскольку этот фактор может иметь огромное значение в выборе наиболее эффективной комбинации препаратов.

Гиперэкспрессия фактора VEGF, одного из самых мощных и специфичных регуляторов нормального и патологического ангиогенеза, колеблется в пределах 30-60% по частоте встречаемости у больных раком пищевода и, как показывают многие исследования, коррелирует с низкой общей выживаемостью пациентов, перенесших только хирургическое лечение. При проведении химиолучевого лечения это уже не столь очевидно. Из всех известных блокаторов VEGF, пожалуй, только бевацизумаб был протестирован в ряде исследований по раку пищевода, и, хотя в этом плане учёные лишь в начале пути, существует определённая логика в использовании этих препаратов именно в химиолучевом лечении. Как показали некоторые авторы, неоадьювантная химиолучевая терапия оказывает минимальное воздействие на ангио-

генный профиль опухоли, что предвещает плохой прогноз. Блокада VEGF уменьшает интерстициальное давление в опухоли и влияет на проницаемость сосудов, увеличивая доставку химиопрепаратов к опухоли и повышая чувствительность к излучению [43]. Комбинация облучения с антителами к VEGF индуцировала дополнительную задержку роста опухоли в течение длительного промежутка времени (до 4-6 месяцев) независимо от используемого режима. Исследования I фазы показали, что добавление бевацизумаба в схемы химиолучевого лечения приемлемо и не сопровождается повышением токсичности. Исследование II фазы Ilson et al. [44] по одновременному применению бевацизумаба, иринотекана и цисплатина на фоне лучевой терапии на предоперационном этапе показало удовлетворительную переносимость этой комбинации, без увеличения процента осложнений в послеоперационном периоде.

Определённый интерес вызывает использование ингибиторов COX-2, фермента, катализирующего синтез простагландинов, хотя бы потому что эти препараты можно приобрести в аптеке по вполне доступной цене.

Преคลินิกеские исследования показали определённую связь между экспрессией COX-2 и карциногенезом при раке пищевода Баретта. Использование аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств с целью неселективного ингибирования COX-2 ассоциировалось со снижением риска развития рака пищевода. Роль селективных COX-2 ингибиторов (целекоксиба) в профилактике и лечении рака пищевода остаётся неясной, а широкое применение этих препаратов может быть даже опасным из-за повышенного риска тромбоза. Но единичные исследования II фазы по использованию COX-2 ингибиторов на фоне химиолучевого лечения при местнораспространённом раке пищевода оказались весьма любопытными. Так, в исследовании Enzinger et al. [45] целекоксиб входил в комбинацию цисплатин/иринотекан на фоне лучевой терапии; впоследствии больные, закончившие предоперационное лечение, были прооперированы и продолжали получать поддерживающие дозы целекоксиба в течение полугода. Полностью лечение закончили 25 пациентов из 36, и у 44% из тех, кто был прооперирован, зафиксирована полная регрессия опухоли! При допустимой токсичности и отсутствии повышения частоты риска тромбозов такой высокий процент полных ответов действительно впечатляет, но будем ждать отдалённых результатов. Будем надеяться, что грядущие исследования ближайших лет по применению различных лекарственных, в том числе и таргетных, препаратов в комбинации с лучевой терапией расширят наши терапевтические возможности.

А вот что же могут молвить радиотерапевты? Есть ли некий прогресс в этом направлении, способный внести солидный вклад в благое дело улучшения результатов мультимодального лечения больных со столь коварной, непредсказуемой и «неповоротливой» опухолью?

Несмотря на природное трудолюбие представителей этой специальности и существование уже немало ко-



личества исследований, посвящённых разработке новых режимов лучевой терапии, а также применению более перспективных технологий и альтернативных видов ионизирующего излучения, прогресс пока также не очевиден. Рассмотрим некоторые аспекты, связанные с **лучевой терапией** при раке пищевода.

Если представить себе идеальную ситуацию, когда врач-радиотерапевт получил бы техническую возможность подвести сколь угодно большую дозу ионизирующего излучения к опухоли, не повреждая при этом окружающие здоровые ткани, ни у одной первичной опухоли, даже наиболее радиорезистентной, не было бы шанса. Вот только в реальности сделать это невозможно, по крайней мере, на современном этапе развития техники и технологий лучевой терапии, несмотря на определённые достижения последних лет. Да и рак пищевода ведёт себя порой абсолютно не логично, не вписываясь в существующие каноны, которые действительны для опухолей других локализаций. Попытки увеличить дозу на опухоли в пищеводе при проведении лучевой терапии оказались безуспешными ещё тогда, когда в распоряжении врачей были гамма-установки, рентгеновские симуляторы для предлучевой топометрии и 2-D технологии: облучение средостения не терпит некорректности и больших полей. Более поздние исследования, с применением технологий 3-D лучевой терапии, также не добились желаемого результата. Мы уже упоминали рандомизированное исследование Minsky и соавторов, INT 0123 (RTOG 94-05), в котором авторы предприняли попытку эскалации дозы облучения до 64,8 Гр на фоне химиотерапии цисплатин/5-фторурацил, а затем сравнили полученные результаты с более традиционной схемой, подразумевающей дозу 50,4 Гр. Несмотря на то, что показатели средней выживаемости (13,0 против 18,1 мес.) и 2-летней выживаемости (31% против 40%) отличались не столь значительно в группах высокодозной и стандартной лучевой терапии, летальность в исследовательской группе была значительно выше (9% против 2%). Создаётся впечатление, что не только дозы облучения играли столь роковую роль, поскольку, по описаниям, смерть пациентов наступала и при подведении меньших доз (ниже 50 Гр) в группе высокодозной лучевой терапии. Видимо, подбор пациентов не всегда был адекватен, что ещё раз подтверждает необходимость строгой оценки риска при отборе кандидатов для столь сложного лечения. В любом случае, доказательная радиационная онкология утвердилась во мнении, что подведение доз свыше 60 Гр при облучении пищевода нерационально и даже рискованно.

Возможно, ситуация начнёт меняться с внедрением продвинутых технологий конформного облучения, разработанных с целью: 1) минимизации осложнений лечения путём более точного определения объёмов облучения с помощью ПЭТ-планирования; 2) уменьшения погрешностей, связанных со смещением мишени между сеансами облучения (IGRT); 3) уменьшения погрешностей, связанных со смещением мишени во время сеанса

(облучение с синхронизацией по дыханию); 4) более точного покрытия запланированных объёмов облучения с помощью технологий IMRT и протонной терапии. О последних хочется сказать отдельно.

Получив возможность более точно сконцентрировать пучок мощного фотонного излучения на опухоли, исследователи предприняли попытку увеличить дозу на первичном очаге. Но при раке пищевода ситуация особая: основной задачей всё-таки остаётся снижение токсичности, индуцированной облучением, тогда как необходимость повышения дозы на очаге – вопрос спорный. Мета-анализов по этой проблеме пока не существует, но примеры привести можно. Авторы недавно опубликованного исследования по применению технологий IMRT в лучевой терапии при раке шейного и верхнегрудного отделов пищевода оценили результаты химиолучевого лечения 2 групп пациентов (всего 44 больных): первая группа получила высокую дозу облучения на первичную опухоль (68,1 Гр), а вторая – стандартную (60 Гр) на фоне химиотерапии цисплатин/5-фторурацил. В результате частота полных ответов в обеих группах была одинаковой (80% и 79,8%), но стойкость эффекта оказалась выше в группе высокодозного облучения, что нашло отражение в показателях 1-, 2- и 3-летней выживаемости: 65%, 50% и 35% против 58,3%, 37,5% и 25% соответственно [46]. Неплохо. И хочется подтверждения вышесказанного, хотя клинических исследований по применению IMRT в лечении больных раком пищевода пока ещё крайне мало и основаны они на анализе результатов слишком малого количества больных. В основном наука располагает дозиметрическими исследованиями, со сравнительным анализом и поиском преимуществ новых технологий (что, надо сказать, далеко не всегда заканчивалось успехом).

Идея применения протонов в качестве эффективного метода лучевой терапии была предложена ещё в 1947 году Wilson, но более-менее широкое распространение протонное облучение получило уже ближе к концу прошлого века. Существует даже мнение, что в ближайшие годы вся лучевая терапия станет протонной – благодаря превосходным качествам протонного пучка. Проникая через ткани, протоны, также как и другие частицы (например, нейтроны, тяжёлые ионы), депонируют собственную разрушительную энергию, «сберегая» её для выплеска на заданной глубине, то есть на мишени, при этом за мишенью также наблюдается резкое падение дозы, в результате чего ткани, окружающие мишень, остаются практически не затронутыми излучением. Более того, относительная биологическая эффективность протонов (или изначальная способность вызвать летальные повреждения в клетке) выше, нежели у фотонного излучения. Протонная лучевая терапия в настоящее время уже весьма часто используется для облучения больных с опухолями головы и шеи, головного мозга, есть данные об эффективности этого метода в лечении таких резистентных опухолей, как, к примеру, гипернефроидный рак почки. Поэтому идея использовать протоны для облучения столь не-

удобно расположенных опухолей, как рак пищевода, давно лежит на поверхности.

Первые дозиметрические исследования с протонными пучками показали явное преимущество в изодозном распределении, отражающееся в снижении дозы на органах риска (прежде всего, на сердце и лёгких). Поэтому авторы первых клинических исследований практически сразу предприняли попытку эскалации дозы. Kouyama et al. провели облучение 30 больных раком пищевода; 13 из них имели поверхностные опухоли, 17 – местнораспространённый процесс [47]. Протонная терапия была применена изолированно (средняя величина фракции – 3,2 Гр) или в комбинации с фотонами (3,1 Гр), при этом больным с местнораспространёнными опухолями удалось подвести максимальную дозу 80,7 Гр. Процент локальных рецидивов за 5 и 10 лет составил ноль для поверхностных опухолей и 56,6 и 78,3 для больных с большими опухолями, соответственно. Авторам удалось добиться 10-летней выживаемости больных с местнораспространённым раком пищевода – уж не фантастика ли это?.. Sugahara et al. [48] проводили лечение 46 больным раком пищевода с использованием комбинации фотонов и протонов; максимальная доза достигала 82 Гр. Показатели локального контроля были схожими; отмечено развитие лучевого эзофагита примерно у половины больных, но осложнений со стороны критических органов отмечено не было.

Наконец, первые результаты применения протонного излучения в мультимодальном лечении больных раком пищевода были опубликованы в текущем году. Исследователи из MD Anderson Cancer Center [49] провели лечение 62 больным с использованием комбинированного фотонно-протонного облучения в средних дозах (50,4 Гр) на фоне химиотерапии. Авторы отметили, что из побочных эффектов лечения наиболее часто встречались эзофагиты (46,8%), но было зарегистрировано и 4 случая выраженных пневмонитов. Морфологическая полная регрессия опухоли наблюдалась в 28% случаев, но при этом близкие к rCR результаты (0%-1% резидуальных опухолевых клеток в материале) отмечены ещё у 50% больных. Эти данные, без сомнения, впечатляют, поэтому с нетерпением ожидают новые исследования.

Другой подход к повышению эффективности лучевого лечения – применение альтернативных режимов фракционирования дозы. Без сомнения, при раке пищевода традиционный режим облучения 1,8-2 Гр за фракцию до суммарной дозы 50-60 Гр до сих пор остаётся наиболее часто и безопасно используемым. Но упорные исследователи в области радиационной онкологии не оставляют попыток интенсифицировать курс лучевой терапии, причём работа в этом направлении уже проведена немалая, и в нашем распоряжении есть даже результаты мета-анализов. Поиски более эффективных режимов облучения при раке пищевода шли в основном двумя путями: 1) разработка вариантов HART режима (Hyperfractionated Accelerated RadioTherapy, т.е. укорочение лечебного периода за счёт применения гиперфракционированного

облучения как компонента целого курса) и 2) гипофракционированные режимы, подразумевающие укорочение всего курса лучевой терапии за счёт увеличения дозы за фракцию. Без сомнения, подобные игры с фракционированием могут быть чреваты серьёзными осложнениями, вплоть до летальных, поэтому клинические исследования I фазы абсолютно обязательны.

Радиобиологические исследования показали, что скорость репарации в клетках, повреждённых в результате воздействия ионизирующего излучения, также как и скорость репопуляции, неодинаковы, у различных опухолей. У опухолей, склонных к быстрой репарации и репопуляции, применение традиционного режима фракционирования оказывается крайне малоэффективным и приводит к развитию вторичной радиорезистентности клеток. В 1997 году впервые были опубликованы результаты исследования Shi et al. [50] по применению ускоренного гиперфракционированного режима лучевой терапии при раке пищевода: авторам удалось достичь 5-летней выживаемости в 34% и стойкого локального контроля в 55%, что было значительно лучше, нежели при использовании традиционного фракционирования. Схема облучения выглядит следующим образом: первые 4 недели проводится лучевая терапия в традиционном режиме, 2 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю до суммарной дозы 40 Гр; затем – по 2 фракции в сутки, 1,5 Гр каждая, 5 дней в неделю до дозы 21-27 Гр на этом этапе. Первые исследования I фазы показали, что подобная интенсификация облучения приводила к увеличению частоты развития лучевых эзофагитов, тогда как учащения случаев лучевых пневмонитов не наблюдалось. С тех пор режим был неоднократно протестирован в многочисленных исследованиях, и в 2010 году увидел свет мета-анализ по применению ускоренного гиперфракционированного режима лучевой терапии совместно с химиотерапией (цисплатин/5-фторурацил) [51]. Показатели выживаемости и локального контроля оказались значительно лучше в исследовательских группах при увеличении частоты развития острых лучевых осложнений. Процент поздних осложнений был приблизительно одинаков в обеих группах.

Ещё один альтернативный режим фракционирования дозы лучевой терапии уже известен в мире. Он подразумевает укороченный курс облучения в дозе 2,67 Гр за фракцию до суммарной дозы 40 Гр. Walshe et al. [52] применили данный режим в сравнении с традиционным для лечения больных раком пищевода на фоне стандартной химиотерапии по схеме цисплатин/5-фторурацил. Медиана выживаемости в исследовательской группе оказалась выше (25 месяцев против 17), показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости более выгодно отличались в пользу группы альтернативного фракционирования по мере увеличения промежутка времени, прошедшего с момента окончания лечения (66%, 38% и 38% в группе исследования против 65%, 18% и 15% в группе контроля). Пусть результаты не столь впечатляющие, но создаётся ощущение, что укороченные гипофракционированные

курсы лучевой терапии действительно имеют определённые перспективы в лечении больных раком пищевода.

Так получилось, что, проделав колоссальный труд по изучению и разработке наиболее эффективных подходов к лечению больных раком пищевода, мировая онкологическая наука на самом деле оказалась лишь в начале

пути. Тем не менее, «генеральная линия» – мультимодальный подход – определена, и уже намечены направления дальнейшего прогресса. Будем надеяться, что будущие научные разработки позволят практически взять под контроль ситуацию со столь плохо поддающейся лечению опухолью.

## Литература

1. *Ferlay J, Shin HR, Bray F. et al.* Estimates of world wide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *J. Cancer.* – 2010. – Vol.127. – P.2893-2917.
2. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // *CA. Cancer. J. Clin.* – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
3. *Lund O., Hasenkam J.M., Aagaard M.T., Kimose H.H.* Time-related changes in characteristics of prognostic significance in carcinomas of the oesophagus and cardia // *Brit. J. Surg.* – 1989. – Vol.76. – P.1301-1307.
4. *Khusbalani N.* Cancer of the esophagus and stomach // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol.83. – P.712-722.
5. *Wolfe W.G., Vaughn A.L., Seigler H.F. et al.* Survival of patients with carcinoma of the esophagus treated with combined-modality therapy // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 1993. – Vol.105. – P.749-755.
6. *Okawa T., Kita M., Tanaka M. et al.* Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1989. – Vol.17. – P.49-54.
7. *Wan J., Guo B.Z., Gao S.Z.* Accelerated hypofractionation radiotherapy in esophageal cancer. An analysis of 172 cases // *Clin. Med. J. (Engl).* – 1991. – Vol.104. – P.228-229.
8. *Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. et al.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.1167-1174.
9. *Nygaard K., Hagen S., Hansen H.S. et al.* Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer // *World J. Surg.* – 1992. – Vol.16. – P.1104-1109.
10. *Huang G.J., Gu X.Z., Wang L.J. et al.* Combined preoperative radiation and surgery for esophageal carcinoma / Delarue NC, ed. *International Trends in General Thoracic Surgery.* St Louis MO: CV Mosby, 1988. – P.315.
11. *Gignoux M., Roussel A., Paillot B. et al.* The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC // *World J. Surg.* – 1987. – Vol.11. – P.426-432.
12. *Malthaner R.A., Wong R.K.S., Rumble R.B. et al.* Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC Medicine.* – 2004. – Vol.2. – P.35-51.
13. *Fok M., McShane J., Law S.Y.K., Wong J.* Prospective randomized study in the treatment of oesophageal carcinoma / *Asian J. Surg.* – 1994. – Vol.17. – P.223-229.
14. *Iizuka T., Ide H., Kakegawa T. et al.* Preoperative radioactive therapy for esophageal carcinoma. Randomised evaluation trial in institutions // *Chest.* – 1988. – Vol.93. – P.1054-1058.
15. *Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., Hansen H.S., Launois B., Nygaard K., Parmar M.K., Rousell A., Spilopoulos G., Stewart G., Tierney J.F., Wang M., Rbugang Z.* Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005; CD001799.
16. *Nicholas P. Campbell, Victoria M. Villaflor.* Neoadjuvant treatment of esophageal cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2010, August 14. – Vol. 16(30). – P. 3793-3803.
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 Party.* Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol.359. – P.1727-1733.
19. *Herskovic A., Martz K., al-Sarraf M. et al.* Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol.326. – P.1593-1598.
20. *Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J., Pisansky T.M., Martenson J., Komaki R., Okawara G., Rosenthal S.A., Kelsen D.P.* INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high dose versus standard-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol.20. – P.1167-1174.
21. *Fiorica F., DiBona D., Schepis F. et al.* Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2004. – Vol.53. – P.925-930.
22. *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.
23. *Gebski V., Burmeister B., Smithers B.M., Foo K., Zalberg J., Simes J.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P.226-234.

24. *Chargari C., Soria J.C., Deutsch E.* Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival // *Annals of Oncology*. – 2012. – P.1-9.
25. *Chiu P.W., Chan A.C., Leung S.F. et al.* Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE) // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005, Jul-Aug. – Vol.9(6). – P.794-802.
26. *Abrams J., Buono D., Strauss J. et al.* Esophagectomy Compared to Chemoradiation for Early Stage Esophageal Cancer in the Elderly // *Cancer*. – 2009, November 1. – Vol.115(21). – P.4924-4933.
27. *Kies M.S., Rosen S.T., Tsang T.K. et al.* Cisplatin and 5-fluorouracil in the primary management of squamous esophageal cancer // *Cancer*. – 1987. – Vol.60. – P.2156-2160.
28. *Bleiberg H., Conroy T., Paillot B. et al.* Randomized phase II study of cisplatin and 5-FU versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer // *Europ. J. Cancer*. – 1997. – Vol.33. – P.1216-1220.
29. *David H. Ilson.* Esophageal Cancer Chemotherapy: Recent Advances // *Gastrointest. Cancer. Res.* – 2008. – Vol.2. – P.85-92.
30. *Kelsen D., Ilson D., Minsky B. et al.* Phase I trial of combined modality therapy for localized esophageal cancer: radiation therapy + concurrent cisplatin and escalating doses of 96 hour infusional paclitaxel // *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998. – Vol.17. – P.260a.
31. *Safran H., Akerman P., Cioffi W. et al.* Paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced adenocarcinomas of the pancreas, stomach, and gastroesophageal junction // *Semin. Radiat. Oncol.* – 1999. – Vol.9(suppl 1). – P.53-57.
32. *Safran H., Gaissert H., Akerman P. et al.* Neoadjuvant paclitaxel, cisplatin and radiation for esophageal cancer // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.17. – P.259a.
33. *van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B. et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.366. – P.2074-2084.
34. *Zhao T., Chen H., Zhang T.* Docetaxel and cisplatin concurrent with radiotherapy versus 5-fluorouracil and cisplatin concurrent with radiotherapy in treatment for locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical study // *Med. Oncol.* – 2012, Apr 5. [Epub ahead of print]
35. *Ilson D.H., Minsky B.D., Ku G.Y. et al.* Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer // *Cancer*. – 2012, Jun 1. – Vol.118(11). – P.2820-2827.
36. *Chiarion-Sileni V., Innocente R., Cavina R. et al.* Multi-center phase II trial of chemo-radiotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in locally advanced esophageal cancer // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2009. – Vol.63(6). – P.1111.
37. *Pera M., Gallego R., Montagut C. et al.* Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with oxaliplatin, cisplatin, and 5-FU in locally advanced esophageal and gastric cancer // *Ann Oncol.* – 2012, Mar. – Vol.23(3). – P.664-670.
38. *Nicholson R.I., Gee J.M.W., Harper M.E.* EGFR and cancer prognosis // *Europ. J. Cancer*. – 2001. – Vol.37. – S9-S15.
39. *Dragovich T., McCoy S., Fenoglio-Preiser C.M. et al.* Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127 // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.4922-4927.
40. *Janmaat M.L., Gallegos-Ruiz M.I., Rodriguez J.A. et al.* Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second line treatment of advanced esophageal cancer patients // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24. – P.1612-1619.
41. *Safran H., Suntharalingam M., Depetrillo T. et al.* Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity // *J. Radiat. Biol. Phys.* – 2008. – Vol.70. – P.391-395.
42. *Safran H., Depetrillo T., Akerman P. et al.* Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin, and radiation for locally advanced HER-2 overexpressing esophageal adenocarcinoma // *J. Radiat. Biol. Phys.* – 2007. – Vol.67. – P.405-409.
43. *Zhu A.X., Willett C.G.* Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizers in rectalcancer // *Semin Radiat Oncol.* – 2003. – Vol.13. – P.454-468.
44. *Ilson D., Bains M., Rizk N. et al.* Phase II trial of preoperative bevacizumab, irinotecan, cisplatin, and radiation in esophageal adenocarcinoma: preliminary safety analysis. Abstract 79. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium; Jan 15-17; San Francisco.
45. *Enzinger P., Mamon H., Choi N.C.* Phase II cisplatin, irinotecan, celecoxib and concurrent radiation therapy followed by surgery for locally advanced esophageal cancer. in ASCO 2004 Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2004.
46. *Wei-Guo Zhu, Ke Zhou, Chang-Hua Yu et al.* Efficacy Analysis of Simplified Intensity-modulated Radiotherapy with High or Conventional Dose and Concurrent Chemotherapy for Patients with Neck and Upper Thoracic Esophageal Carcinoma // *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* – Vol.13. – P.803-807
47. *Koyama S., Tsujii H.* Proton beam therapy with high-dose irradiation for superficial and advanced esophageal carcinomas // *Clin Cancer Res.* – 2003. – Vol.9. – P.3571-3577.

48. Sugabara S., Tokuyue K., Okumura T. *et al.* Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol.61. – P.76-84.
49. Lin S.H., Komaki R., Liao Z. *et al.* Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012, Jul 1. – Vol.83(3). – e345-51. Epub. – 2012, Mar 13.
50. Shi X.H., Wu G.D., Liu X.W. *et al.* Longterm results of late course accelerated fractionation radiotherapy for esophageal carcinoma // Chin J Radiat Oncol. – 1997. – Vol.6(1). – P.12-15. [inChinese]
51. Chao-XingLiu, Xue-YingLi, Xian-ShuGao. Meta-analysis of late course accelerated hyperfractionated radiotherapy combined with FP chemotherapy for esophageal carcinoma // Chinese J Cancer 2010. – Vol.29. – P.889-899.
52. Walsbe L., Rowley S., Coffey M. *et al.* Comparison of two fractionation regimens in the multimodal therapy of cancer of the esophagus // Clin Cancer Res. 2010 Dec 1. – Vol.16(23). – P.5824-5834.