

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Кафедра онкологии
с курсом клинической
радиологии МАПО,
Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

В.М. Моисеенко

До последнего времени доминировала в целом пессимистическая точка зрения на возможности лекарственного лечения больных раком пищевода, основанная на представлении о том, что мы достигли «потолка» возможностей известных противоопухолевых препаратов при этой патологии. Однако в последнее время наблюдаются очевидные оптимистические тенденции, которые позволяют надеяться на изменение ситуации в ближайшие годы.

Рак пищевода является достаточно частой опухолью в большинстве регионов России. Динамика заболеваемости за последние годы на примере Санкт-Петербурга представлена в табл. 1 [1]. Как видно, прослеживается отчетливая тенденция к снижению заболеваемости в течение последних 10 лет, причем наиболее существенно среди женского населения.

Таблица 1
Динамика показателей заболеваемости раком пищевода населения Санкт-Петербурга (на 100 000 населения)

Пол	1990	1995	2000	2001	2002	Процент прироста
Оба пола	9,1	8,1	6,6	6,5	6,5	-28,6
Мужской	12,3	12,4	10,8	10,5	9,9	-19,5
Женский	6,5	4,5	3,3	3,3	3,7	-43,1

В США заболеваемость за последние 25 лет сохранилась на прежнем уровне, но изменилось соотношение гистологических форм рака. Если в 1975 г. 75% больных имели плоскоклеточный рак и 20–25% – аденокарциному, то в последнее время наблюдается рост частоты аденокарциномы у белых на 450% и афро-американцев – на 50%. Таким образом, плоскоклеточный рак составляет 56% и аденокарцинома – 43%. Эти изменения, как считает большинство исследователей, объясняются увеличением частоты пищевода Barrett'a, прежде всего, из-за высокой заболеваемости ожирением и рефлюкс-эзофагита. В результате в верхней и средней третях пищевода наблюдаются преимущественно плоскоклеточные опухоли, а в нижней трети – аденокарцинома. Такой тенденции в Российской Федерации пока не регистрируется, и подавляющее число больных имеют плоскоклеточный рак.

Опухоли пищевода выявляются, как правило, при значительном местно-регионарном распространении. Причем больные с IV стадией в Санкт-Петербурге в 2002 г. составили 32,0% среди всех впервые выявленных опухолей этой локализации, при этом, однако, годовичная летальность достигла 70,7% [1]. Последнее с высокой достоверностью свидетельствует о неправильном стадировании процесса при первичной регистрации опухоли (очевидно, одной из причин является недостаточно широкое использование компьютерной томографии).

Хирургическое лечение при раке пищевода является основным. Его совершенствование в последние годы позволило увеличить резектабельность до 50% и уменьшить послеоперационную летальность до 10–15%. Однако его результаты не могут удовлетворять, так как даже в специализированных клиниках показатели 5-летней выживаемости не превышают 20%.

Основными причинами смерти больных раком пищевода являются: местно-регионарное распространение опухоли (кахексия, пневмония, медиастинит) и отдаленные метастазы.

Лекарственное лечение больных раком пищевода до последнего времени занимает скромное место, хотя в монорежиме частота лечебных эффектов (полный+частичный регресс) для цисплатина, 5-фторурацила и паклитаксела составляет не менее 20–30%, что свидетельствует об умеренной химиочувствительности опухоли. При комбинированном использовании этих препаратов (цисплатин+ 5-фторурацил, цисплатин + паклитаксел, цисплатин + ириноте-

кан) удается регистрировать лечебные эффекты у 44–55% больных. Причем частота регрессов не зависит от гистологической формы опухоли (аденокарцинома или плоскоклеточный рак). Причина ограниченного использования химиотерапии обусловлена преимущественно ослабленным общим состоянием и кахексией у этой категории больных, что является противопоказанием для химиотерапии или требует значительного снижения доз цитостатиков.

Лекарственное лечение при раке пищевода может использоваться (рисунок):

- с целью повышения эффективности лучевой терапии (радиосенсибилизация);
- с неоадьювантной целью (при операбельном раке перед хирургическим лечением);
- с адьювантной целью (после радикального хирургического вмешательства);
- с паллиативной целью при местнораспространенных и метастатических формах.

Использование предоперационного химиолучевого лечения у больных локализованным раком пищевода

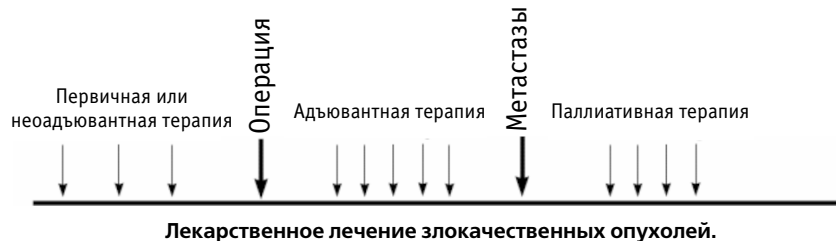
В 1974 г. I. Wodinsky и соавт. [30] показали радиосенсибилизирующий эффект цисплатина в эксперименте *in vivo*. Как известно, препараты платины взаимодействуют с ДНК с образованием поперечных связей. Когда цисплатин комбинируется с лучевой терапией, он ингибирует восстановление сублетальных и потенциально летальных

повреждений ДНК, вызванных облучением, и тем самым усиливает его эффект.

В 80-е годы появились сообщения о нескольких исследованиях, в которых предоперационно использовалась лучевая терапия вместе с цисплатином и 5-фторурацилом. После операции при морфологическом исследовании у 25–30% больных не обнаруживали признаков опухоли (полный регресс). В связи с этим появились большие надежды на возможность улучшения показателей выживаемости больных локализованным раком пищевода, и было проведено 4 рандомизированных исследования, в которых сравнивались результаты оперативного лечения с предоперационной химиолучевой терапией и последующей операции. К сожалению, результаты трех из четырех исследований не подтвердили эти надежды (табл. 2).

Только в последнем исследовании T. Walsh и соавт. [28] выявлены достоверные преимущества с точки зрения выживаемости у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. Однако, по мнению большинства экспертов, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, так как:

- в исследование включено небольшое число больных,
- очень низкими оказались показатели выживаемости после только хирургического лечения (6%) по сравнению с другими данными (21–23%),
- выполнение компьютерной томографии перед операцией было необязательным, что могло привести к нарушению баланса между двумя группами больных.



Лекарственное лечение злокачественных опухолей.

Таблица 2
Результаты рандомизированных исследований эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных операбельным раком пищевода

Авторы	Число больных	Группы рандомизации	Медиана наблюдения	Ожидаемая 3-летняя выживаемость	Процент полных патологических регрессов
Le Prise E. et al., 1994 [18]	86 (все плоскоклеточный рак)	1-я – операция 2-я – ХТ (CF) + ЛТ (20 Гр) + операция	1,3 года	1-я гр. – 14% 2-я гр. – 19% p=NS	Из 41 больного 2-й гр. у 4 (10%)
Urba S. et al., 2001 [25]	100 (плоскоклеточный рак – 25%, аденокарцинома – 75%)	1-я – операция 2-я – ХТ (CFV) + ЛТ (45 Гр) + операция	8,2 года	1-я гр. – 16% 2-я гр. – 30% p=NS	Из 50 больных 2-й гр. у 14 (28%)
Bosset J. et al., 1997 [8] (EORTC)	280 (все плоскоклеточный рак)	1-я – операция 2-я – ХТ (С) + ЛТ (37 Гр) + операция	4,6 года	1-я гр. – 33% 2-я гр. – 36% p=NS	Из 143 больных 2-й гр. у 29 (20%)
Walsh T. et al., 1996 [28]	113 (все аденокарцинома)	1-я – операция 2-я – ХТ (CF) + ЛТ (40 Гр) + операция	1,5 года	1-я гр. – 6% 2-я гр. – 32% p=0,01	-

Примечание. ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, С – цисплатин, F – 5-фторурацил, V – винбластин, здесь и далее гр. – группа.

Таким образом, отношение к предоперационной химиолучевой терапии остается весьма сдержанным. Ситуация усугубляется высокой токсичностью этого метода лечения, которое у большинства больных сопровождается рвотой, мукозитом, эзофагитом, что заставляет многих исследователей в качестве обязательного элемента лечения использовать гастростомию для поддержания энтерального питания и гидратации больных. Вместе с тем, нельзя считать такой подход абсолютно бесперспективным. Предлагается увеличивать до облучения число циклов предоперационной химиотерапии, что позволяет у 80–90% больных уменьшить мучительные проявления дисфагии. Другим серьезным аргументом в пользу комбинирования лучевой и химиотерапии на предоперационном этапе являются результаты рандомизированного исследования Американской радиологической группы (RTOG), в котором больным проводилось лечение только этими двумя методами [12]. В работу включены результаты лечения 120 больных раком пищевода, которые либо отказались от операции, либо имели противопоказания или высокий риск оперативного лечения. Пациенты были рандомизированы на проведение только лучевой терапии в дозе 64 Гр (59 больных) или на химиолучевое лечение (61 больной) (4 цикла химиотерапии цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 1000 мг/м² с 1-го по 4-й день и лучевая терапия в дозе 50 Гр). Результаты исследования представлены в табл. 3.

Таблица 3
Результаты рандомизированной оценки лучевой и химиолучевой терапии больных раком пищевода (RTOG 85-01) [4, 12]

Общая выживаемость	Лучевая терапия (n=59)	Химиолучевая терапия (n=61)
Медиана	9,3 мес	14,1 мес
1-годичная	34%	52%
5-летняя	0%	27% (p<0,001)

Ни один больной из группы лучевой терапии не дожил до 3 лет, тогда как в группе химиолучевой терапии показатель 5-летней выживаемости составил 27% (!!!). Предполагается, что «долгожителями» являются больные с полным регрессом опухоли на фоне этого лечения.

В другом исследовании, которое проводилось группой ESOG, 135 больных методом рандомизации разделялись на получающих лучевую терапию в дозе 40 Гр с/без химиотерапии 5-фторурацил + митомидин С [23]. Результаты также свидетельствуют о достоверном увеличении медианы выживаемости среди больных, получавших химиолучевое лечение (табл. 4).

Таблица 4
Результаты рандомизированного исследования оценки эффективности химиолучевого лечения у больных операбельным раком пищевода

Общая выживаемость	Лучевая терапия	Лучевая терапия + химиотерапия (5-фторурацил+ митомидин С)
Медиана	9 мес	15 мес (p=0,04)
5-летняя выживаемость	7%	9%

В связи с обнадеживающими результатами перечисленных исследований и необходимостью их подтверждения, в последние годы продолжалась клиническая оценка химиолучевой терапии операбельного рака пищевода. Например, в 2002 г. на конгрессе ASCO В. Burmeister и соавт. [10] были представлены результаты рандомизированного исследования, в которое были включены 256 пациентов (61% из них имели аденокарциному и 39% плоскоклеточный рак). Больные одной группы получали химиолучевое лечение (цисплатин 80 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 800 мг/м² во 2–5-й дни + лучевую терапию в дозе 35 Гр за 15 фракций) с последующим оперативным лечением. Больные во 2-й группе подвергались только хирургическому лечению. Крайне важно, что после химиолучевой терапии полный патологический регресс был достигнут у 15,1% больных, причем у 26,3% с плоскоклеточной формой рака и у 9% – с аденокарциномой. Несмотря на это, медиана выживаемости больных в обеих группах существенно не различалась (21,7 мес и 18,5 мес; p=0,38). Не различались также показатели безрецидивной выживаемости.

Чрезвычайно интересными представляются данные, касающиеся отдаленных результатов химиолучевого лечения больных раком пищевода. В исследовании К. Nihei и соавт. [19] больные плоскоклеточным раком получали химиотерапию цисплатином 40 мг/м² в 1, 8-й дни + 5-фторурацил 400 мг/м² в 1–5-й и 8–12-й дни в течение 5 нед + лучевая терапия 60 Гр за 30 фракций в течение 8 нед. В случае лечебного эффекта дополнительно проводилось 2 цикла цисплатина 80 мг/м² в 1-й день и 5-фторурацила 800 мг/м² в 1–5-й дни. Подобная терапия проводилась 135 больным и позволила у 78 пациентов (56%) добиться полного регресса опухоли. Отдаленные результаты лечения представлены в табл. 5.

Таблица 5
Отдаленные результаты химиолучевой терапии больных раком пищевода в зависимости от размера первичной опухоли

Выживаемость	Все больные	T1–3 Любая M0	T4M1a
Медиана	21 мес	44 мес	11 мес
3-летняя	37%	55%	21%
5-летняя	27%	48%	13%

Таким образом, показатели 5-летней выживаемости неоперированных больных, получавших только химиолучевое лечение, в целом могут быть сопоставимы с аналогичными показателями для больных, подвергшихся оперативному лечению.

Наиболее интересную группу среди больных, получавших химиолучевую терапию, представляют пациенты с полным патологическим регрессом. По данным А. Bhogaraju и соавт. [7], из 38 больных с полным патологическим регрессом (что составляет 17% из 228 больных, получавших химиолучевую терапию) 26 не имели признаков рецидива заболевания в течение 23 мес. Таким образом, для этих пациентов 2-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 68% и 65% соответственно (!!!).

В исследовании FFCD 9102 [6] проведена рандомизированная оценка эффективности химиолучевой терапии + операция по сравнению с только химиолучевой терапией у больных местнораспространенным раком пищевода. В исследование были включены 455 больных с резектабельной опухолью T3–4N0–1M0, которые получили 2 цикла 5-фторурацила + цисплатин (Д1–5, 22–26) и лучевую терапию (46 Гр за 4,5 недели или 2 x15 Гр в Д1–5 и 22–26). Если в результате был достигнут полный или частичный регресс опухоли и не было противопоказаний для хирургического лечения, больных рандомизировали на 2 группы: 1-я группа – операция; 2-я группа – 3 цикла химиотерапии 5-фторурацил + цисплатин + лучевая терапия (дополнительно 20 Гр продолженная или 15 Гр в сплит-режиме). После проведения первого этапа лечения у 259 из 455 больных (56,9%) констатирован лечебный эффект (полный или частичный регресс) и они были рандомизированы для последующего лечения. Анализ показал, что как медиана выживаемости (1-я группа – 17,7 мес; 2-я группа – 19,3 мес), так и 2-летняя выживаемость (1-я группа – 34%, 2-я группа – 40%; $p=0,56$) в обеих группах существенно не различались. Результаты последних трех исследований позволили предположить, что химиолучевое лечение в неoadъювантном режиме достаточно эффективно у больных раком пищевода и, главное, что оно может рассматриваться в качестве *альтернативы* хирургическому лечению (последнее нуждается в дополнительном клиническом подтверждении).

Другой чрезвычайно важной проблемой является влияние химиолучевой терапии на послеоперационный период больных. Не вызывает сомнений, что химиотерапия и лучевая терапия являются достаточно тяжелыми методами лечения, которые сопровождаются высокой частотой побочных эффектов (особенно, если используются одновременно) и могут приводить к ухудшению течения послеоперационного периода. В табл. 6 и 7 представлены результаты анализа особенностей послеоперационного периода у больных раком пищевода, получавших этот вид лечения. Как видно, в середине 90-х годов послеоперационная летальность была существенно выше в группе пациентов, подвергавшихся этому лечению (см. табл. 6). В последующем, вероятно, в связи с совершенствованием техники лечения и приобретением необходимого опыта специалистами, влияние химиолучевой терапии на послеоперационный период стало не столь существенно.

Таким образом, создается впечатление, что неoadъювантная химиолучевая терапия является эффективным методом лечения больных операбельным раком пищевода, так как:

- повышает резектабельность в силу уменьшения размера первичной опухоли (downstaging) и сопровождается полными патологическими регрессами первичной опухоли,
- улучшает местный контроль опухоли,
- теоретически позволяет контролировать отдаленные микрометастазы,

Таблица 6

Послеоперационная летальность у больных раком пищевода, подвергавшихся только оперативному лечению или в комбинации с неoadъювантной химиолучевой терапией

Авторы	Послеоперационная летальность	
	Неoadъювантная терапия	Только операция
Schlag P. et al., 1992 [22]	24%	12%
Le Prise E. et al., 1994 [18]	8,5%	7%
Bosset J. et al., 1997 [8]	12%	4%

- не ухудшает течение послеоперационного периода,
- уже до операции улучшает качество жизни больных (ликвидирует дисфагию).

Вместе с тем, пока этот метод не может рассматриваться в качестве стандартного, так как:

- нет подтверждения увеличения показателей выживаемости,
- неэффективен у 50% больных, для которых его проведение сопровождается задержкой выполнения потенциально эффективной операции.

Несмотря на отсутствие убедительных доказательств влияния химиолучевой терапии на выживаемость, во многих странах этот метод стал стандартным и широко используется в практической деятельности. Косвенным доказательством этого является исследование, которое проводится под эгидой Национального института рака США. В него планировалось включить 620 больных, причем половина из них должна была получать до операции химиолучевое лечение, а вторая – только операцию. В течение 2,5 лет в это исследование включено только 75 пациентов (!!!), что объясняют тем, что, несмотря на отсутствие доказательств влияния на выживаемость, во многих центрах такой подход используется как стандартный.

Неoadъювантная, или предоперационная, химиотерапия при операбельном раке пищевода

Современные представления о возможностях предоперационной химиотерапии у больных раком пищевода базируются на результатах двух больших рандомизированных исследований (табл. 7).

Как видно, в первом исследовании какого-либо влияния предоперационной химиотерапии цисплатином и 5-фторурацилом на показатели 5-летней выживаемости не выявлено. Не установлено также негативного влияния предоперационной химиотерапии на течение послеоперационного периода. Во втором исследовании некоторые различия имеются, однако, пока больные прослежены недостаточно, но если можно ожидать какое-либо влияние этого метода, то оно будет весьма ограниченным. По этой причине неoadъювантную химиотерапию следует пока рассматривать только как экспериментальный метод лечения.

Таблица 7

Эффективность предоперационной химиотерапии при операбельном раке пищевода

Авторы	Число больных	Группы рандомизации	Медиана наблюдения	Выживаемость
Kelsen D. et al., 1998 (RTOG) [17]	440 (П* – 46%; А – 54%)	1-я гр. – операция 2-я гр. – 3 цикла CF + операция + 2 цикла CF	55 мес	5-летняя: 1 – 21% 2 – 21% p=NS**
Clark P., 2001 [11]	802 (П – 34%, А – 66%)	1-я гр. – операция 2-я гр. – 2 цикла CF + операция	43,2 мес	4-летняя: 1 – 20% 2 – 28% p=NS

* П – плоскоклеточный рак, А – аденокарцинома.

** p=NS – статистические различия отсутствуют.

Таблица 8

Результаты рандомизированных исследований оценки эффективности адьювантной химиотерапии у больных операбельным раком пищевода

Авторы	Число больных	Схемы лечения	Медиана выживаемости	5-летняя выживаемость
Ando N. et al., 1997 [5]	205 (плоскоклеточный рак)	1-я гр. – операция	-	44,9%
		2-я гр. – операция + ХТ (цисплатин+ виндезин)	-	48,1%
Pouliquen X. et al., 1996 [20]	120	1-я гр. – операция	14 мес	-
		2-я гр. – операция + ХТ (цисплатин, 5-ФУ)	14 мес	-

Таблица 9

Эффективность различных схем химиотерапии при распространенном раке пищевода, кардиоэзофагеальной области и раке желудка (по данным рандомизированных исследований)

Авторы	Схема	Число больных	Лечебные эффекты (ПР+ЧР%)	Медиана выживаемости
Webb A. et al., 1997 [29]	FAMTX ECF	108	21	5,7 мес
		111	45	8,9 мес
Bleiberg H. et al., 1997 [9]	С CF	44	19	28 нед
		44	35	33 нед
Vanhoefer U. et al., 2000 [27]	ELF FAMTX CF	79	9	7,2 мес
		85	12	6,7 мес
		81	20	7,2 мес

Примечание: FAMTX – 5-ФУ, доксорубин, метотрексат; ECF – эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ; С – цисплатин; CF – цисплатин, 5-ФУ; ELF – эпозид, лейковорин, 5-ФУ.

Адьювантная послеоперационная химиотерапия при раке пищевода

Целью адьювантной химиотерапии является уничтожение отдаленных микрометастазов опухоли, которые у многих больных уже имеются во время постановки первичного диагноза и проведения оперативного лечения. Попытки клинической оценки эффективности этого метода предпринимались в середине 90-х годов. В исследовании T. Iizuka [15] больные раком пищевода после радикальной операции с помощью рандомизации разделялись на две группы: в 1-й группе проводилась лучевая терапия (50 Гр), во 2-й группе – химиотерапия (цисплатин, виндезин). Пятилетняя выживаемость в обеих группах существенно не различалась: 44% и 42%. Авторами был сделан вывод, что химиотерапия, с точки зрения влияния на выживаемость, не имеет преимуществ перед лучевой терапией. Очевидным недостатком этого исследования было отсутствие чисто хирургического контроля.

Было проведено также несколько других рандомизированных исследований с целью оценки эффективной

адьювантной химиотерапии при операбельном раке пищевода, которые, однако, также не выявили преимуществ этого метода (табл. 8).

Таким образом, адьювантная терапия больных операбельным раком пищевода в настоящее время не является стандартным методом лечения и проводится только в условиях клинического исследования.

Химиотерапия местнораспространенного и метастатического рака пищевода

В настоящее время стандартной химиотерапией при распространенном раке пищевода считается комбинация цисплатина и 5-фторурацила, при этом последний вводится в виде постоянной инфузии в течение 4–5 дней или до 6 нед. Эффективность этой комбинации составляет, по данным рандомизированных исследований, 25–45% (табл. 9).

Следует подчеркнуть, что комбинация цисплатин + длительные инфузии 5-фторурацила должна использо-

Таблица 10

Эффективность химиотерапии на основе таксанов у больных местнораспространенным и метастатическим раком пищевода

Авторы	Схема	Гистологическая форма	n	Ответ (%)
Ajani J. et al., 1994 [2]	P 24 ч	П А	20 30	28 34
Ilson D. et al., 1998 [16]	P 3 ч + С + 5-ФУ	П А	30 30	50 46
Van der Gaast A. et al., 1999 [26]	P + С	П + А	58	52

Примечание. P – паклитаксел, С – цисплатин, П – плоскоклеточный рак, А – аденокарцинома.

Таблица 11

Эффективность химиотерапии на основе иринотекана (СРТ-11) у больных местнораспространенным и метастатическим раком пищевода

Авторы	Схемы	n	Эффект (%)
Findlay M. et al., 2001 [13]	СРТ/5-ФУ/Л	81	22
Ajani J. et al., 1999 [3]	СРТ/С	39	54
Pozzo C. et al., 2001 [21]	СРТ/С	72	28 (медиана 6,9 мес)
	СРТ/5-ФУ/Л	74	34 (медиана 10,7 мес)

Примечание. СРТ – иринотекан, 5-ФУ – 5-фторурацил, С – цисплатин, Л – лейковорин.

ваться в специализированных отделениях, имеющих опыт проведения химиотерапии. Связано это с её достаточно высокой токсичностью, вплоть до токсической летальности. С особой осторожностью подобная химиотерапия должна использоваться у больных, которые имеют выраженную потерю массы тела (> 20%) в течение короткого периода времени (3–6 мес), что значительно увеличивает риск осложнений. Химиотерапия противопоказана:

- кахексия или снижение массы тела более 20% в течение последних 3 мес,
- выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, печеночная, почечная, сахарный диабет),
- активный воспалительный процесс,
- сниженные показатели периферической крови.

Большие надежды в последнее время возлагаются на применение новых перспективных препаратов с принципиально иным механизмом действия (таксаны, ингибиторы топоизомеразы I). Комбинации паклитаксела или иринотекана с цисплатином и 5-фторурацилом позволяют получить лечебные эффекты у половины отобранных больных местнораспространенным и метастатическим раком пищевода. Эта очень высокая эффективность подобных схем, зарегистрированная в исследованиях по II фазе, нуждается в подтверждении в рандомизированных исследованиях по сравнению с комбинацией цисплатин+5-фторурацил (табл. 10, 11).

Несомненный клинический интерес представляют также комбинации новых цитостатиков, которые в случае подтверждения их эффективности могут рассматриваться для использования в режимах неoadъювантной и адъювантной химиотерапии:

Литература

1. Мерабишвили В.М. Показатели деятельности онкологической службы по Санкт-Петербургу и районам города в 2002 году. – СПб., 2003 – 52 с.
2. Ajani J.A., Ilson D.H., Daugherty K. et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol. 86. – P. 1086.

- паклитаксел 150 мг/м² + гемцитабин 3000 мг/м² [14],
- СРТ-11 100 мг/м² + доцетаксел 50 мг/м² x каждые 3 нед [24].

Другим перспективным направлением лекарственного лечения больных раком пищевода считается применение нового поколения препаратов, которые относятся к группе ингибиторов сигнальной трансдукции. Эти препараты в настоящее время активно изучаются в клинических исследованиях.

Таким образом, до последнего времени доминировала в целом пессимистическая точка зрения на возможности лекарственного лечения больных раком пищевода, основанная на представлении о том, что мы достигли «потолка» возможностей известных противоопухолевых препаратов при этой патологии. Однако в последнее время наблюдаются очевидные оптимистические тенденции, которые позволяют надеяться на изменение ситуации в ближайшие годы. Эти тенденции основаны на идентификации молекулярных маркеров чувствительности и резистентности к химиотерапии, а также на результатах использования препаратов с принципиально иным механизмом действия. В целом же можно констатировать, что уже в настоящее время:

- рак пищевода независимо от гистологической формы характеризуется умеренной чувствительностью к цитостатикам,
- неoadъювантная радиохимиотерапия является перспективным методом и позволяет достигать полных патологических регрессов опухоли у 10–20% больных,
- паллиативная химиотерапия позволяет улучшить качество жизни пациентов.

3. Ajani J, Fairweather J, Pisters P. et al. U.T.M.D. Anderson Center: phase II study of CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced gastric and GE junction carcinomas // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 18. – P. 241a.
4. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A. et al. Progress report of combined chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 277-284.
5. Ando N, Iizuka T, Kakegawa T. et al. A randomized trial of surgery with and without chemotherapy for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study [see comments] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 114. – P. 205.
6. Bedenne L, Michel P, Bouche O. et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102) // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Abstr. 519.
7. Bhogaraju A, Hanna N, Brooks J. et al. Survival and disease recurrence for esophageal cancer patients achieving pathologic complete response (pCR) at surgery after neoadjuvant chemoradiation // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002 – Abstr. 582.
8. 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 (3) – P. 161-167.
9. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer // Europ. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33(8). – P. 1216-1220.
10. Burmeister B, Smithers B, Fitzgerald L. et al. A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Abstr. 518.
11. Clark P. Neoadjuvant chemotherapy in oesophageal cancer // EJC. – 2001. – Vol. 37 (suppl. 6). – S140, abstr. 518.
12. Cooper J. S., Guo M.D., Herskovic A. et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group // JAMA. – 1999. – Vol. 281 (17) – P. 1623-1627.
13. Findlay M, Ackland S, GebSKI V. et al. Phase II study of irinotecan, leucovorin and 5-FU (ILF) in advanced gastric cancer // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 10 – P. 165a.
14. Firdaus I, Debasish R, Jazieb A. et al. A phase II study evaluating the role of neoadjuvant sequential chemotherapy with gemcitabine and paclitaxel and concurrent radiation therapy with cisplatin (CDDP) and 5-Fluorouracil (5-FU) followed by surgery, in resectable esophageal and proximal gastric carcinomas // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Abstr. 598.
15. Iizuka T. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma // Chest. – 1993. – Vol. 104. – P. 203-207.
16. Ison D.H., Ajani J., Bhalla K. et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 1826.
17. Kelsen D.P., Ginsberg R, Pajak T.F. et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339 (27) – P. 1979-1984.
18. Le Prise E, Etienne P, Mennier B. et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus // Cancer. – 1994. – Vol. 73. – P. 1779.
19. Nihei K, Ishikura S, Ohtsu A. et al. Long-term survival and toxicity after definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma (SCC) of the thoracic esophagus // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Abstr. 573.
20. Pouliquen X, Levard H, Hay J. et al. 5-Fluorouracil and cisplatin therapy after palliative resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research // Ann Surg. – 1996. – Vol. 223(2). – P. 127-133.
21. Pozzo C., Bugat R, Peschel C. et al. Irinotecan in combination with CDDP or 5-FU and folinic acid is active in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: Final Results of randomised phase II study // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 20. – P. 134a.
22. Schlag P.M. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group // Arch Surg. – 1992. – Vol. 127. – P. 1446.
23. Smith T., Ryan L., Douglass H. et al. Combined chemotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1998. – Vol. 42. – P. 269-276.
24. Tria Tirona M, Jatoi A, Cha S. et al. A phase II trial of CPT-11 and docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer: preliminary toxicity data from the North Central Cancer Treatment Group // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. – 2002. – Abstr. 605.
25. Urba S.G., Orringer M.B., Turrisi A. et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19 (2). – P. 305-313.
26. Van der Gaast A., Kok T.C., Kerkhofs L. et al. Phase I study of a biweekly schedule of a fixed dose of cisplatin with increasing doses of paclitaxel in patients with advanced oesophageal cancer // Brit. J. Cancer. – 1999. – Vol. 80. – P. 1052.

27. *Vanboefer U, Rougier P, Wilke H. et al.* Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18(14). – P. 2648-2657.

28. *Walsb TN, Noonan N, Hollywood D. et al.* A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335 (7). – P. 462-467.

29. *Webb A, Cunningham D, Scarffe JH. et al.* Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15(1). – P. 261-267.

30. *Wodinsky I, Swiniarski J, Kensler C. et al.* Combination radiotherapy and chemotherapy for P388 lymphocytic leukemia in vivo // *Cancer Chemother. Rep.* – 1974. – Vol. 4. – P. 73-97.

Поступила в редакцию 21.05.2003 г.