

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-5-13

Цитирование: Ахмедов П.И., Кононец П.В., Абу-Хайдар О.Б., Согов И.З., Гладилина И.А. и соавт. Современный подход к лечению операбельного плоскоклеточного рака пищевода. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (2) : 5–13

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

П.И. Ахмедов, П.В. Кононец, О.Б. Абу-Хайдар, И.З. Согов, И.А. Гладилина, О.А. Малихова, А.А. Трякин

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Рак пищевода является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, характеризуясь высоким потенциалом злокачественности и плохим прогнозом. Хирургическое лечение является стандартом при локализованной форме рака пищевода, однако результаты самостоятельного оперативного вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе остаются неудовлетворительными. Применение неоадъювантной химиотерапии, как и неоадъювантной химиолучевой терапии приводит к снижению стадии опухолевого процесса, улучшению резектабельности опухоли, а также увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости. Методом выбора при неоперабельном раке пищевода, а также в случае отказа или непереносимости хирургического лечения, является самостоятельная химиолучевая терапия. До недавнего времени адъювантная терапия после R0-резекции не проводилась, однако получены данные, что послеоперационное применение ниволумаба, ингибитора точки иммунного контроля, приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования у пациентов с наличием жизнеспособной резидуальной опухоли.

В данной статье представлен обзор современной научной литературы, освещающей особенности лечения операбельного плоскоклеточного рака пищевода.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак пищевода, химиотерапия, химиолучевая терапия, резекция пищевода.

Введение

Рак пищевода (РП) является одним из самых агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и занимает шестую строку в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. РП характеризуется высоким потенциалом злокачественности и плохим прогнозом. Так, пятилетняя выживаемость пациентов с данной патологией варьирует от 15 до 25% [1]. Двумя основными гистологическими подтипами РП являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома. Хорошо известно, что заболеваемость обоими подтипами различна в зависимости от географического региона: плоскоклеточный рак имеет более высокую распространенность в Восточной Азии, Восточной и Южной Африке и Южной Европе, тогда как аденокарцинома гораздо чаще встречается в Северной Америке и других частях Европы [2].

Хирургическое лечение является стандартом при локализованной форме РП, однако результаты самостоятельного оперативного вмешательства при местнораспространенном опухолевом процессе остаются неудовлетворительными.

За последние годы подходы к лечению РП существенно изменились, и предпочтение отдается комбинированной и комплексной терапии, включающим сочетание нео-

адъювантной ХТ или ХЛТ с последующим хирургическим лечением [3,4].

Каждого пациента следует оценивать индивидуально, исходя из подтипа рака, характера поражения, стадии заболевания, а также функционального статуса, чтобы определить подходящую тактику лечения.

Эндоскопическое лечение ранних форм рака пищевода

Благодаря развитию современных методов обследования и диагностики, увеличивается количество выявленных ранних форм РП. Было продемонстрировано, что при этих формах РП риск метастатического поражения лимфатических узлов невелик [5–7].

Эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) ранних форм РП, а именно Tis и T1a, была разработана как альтернатива хирургическому лечению пациентов с отрицательным N статусом, и этот метод получил широкое распространение в последние годы в мире.

Противопоказанием к проведению ЭРС является протяженность опухоли более 2 сантиметров, так как в данном случае затруднительно удаление единым блоком опухоли и существует высокий риск местного рецидива [8–10].

Обзоры и аналитика

Чтобы избежать подобное, была разработана методика эндоскопической подслизистой диссекции (ЭПД). ЭПД позволяет выполнить резекцию единым блоком опухолей до 4,0 сантиметров, поскольку больший размер опухоли часто ассоциирован с более глубокой инвазией и более высокой частотой метастазирования [11].

В исследовании, проведенном К. Nakagawa с соавторами, приводятся данные о 5-летней выживаемости после эндоскопических резекций пищевода вне зависимости от гистологического типа опухоли, которые составили 80–93% [12].

Проведенный мета-анализ 8 исследований продемонстрировал, что ЭПД имела значительно более высокие показатели резекции опухоли единым блоком, чем ЭРС (97,1% против 49,3%). Более того, частота местных рецидивов в группе ЭПД (0,3%) была значительно ниже, чем в группе ЭРС (11,9%). Однако длительность операции и частота перфораций в группе ЭПД (2,1%) были статистически выше [13].

Хирургическое лечение

Согласно рекомендациям ассоциации онкологов России по лечению РП, основным методом лечения при cT1b–IIa стадиях (cT1N0M0 и cT2N0M0 низкого риска, т.е. при отсутствии лимфоваскулярной инвазии и размере опухоли менее 3 см, 1–2 степени злокачественности) является хирургический. Лишь при невозможности хирургического лечения (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания) рекомендуется проведение химиолучевой терапии в самостоятельном варианте.

Хирургическое лечение РП складывается из двух компонентов: резекционного, который по сути является лечебным, и реконструктивного, направленного на коррекцию анатомо-физиологических нарушений после резекции [14].

Доступ при резекции пищевода зависит от локализации опухолевого процесса, выбора трансплантата и пути его проведения, а также от принятой в медицинском учреждении тактики хирургического вмешательства. Вне зависимости от выбранного доступа, должны соблюдаться важнейшие в онкологической хирургии принципы — радикальность и безопасность.

Общепризнанными трансторакальными хирургическими вмешательствами являются операция Льюиса и операция МакКена. При этом в обоих случаях выполняется двухзональная лимфодиссекция. Операция Льюиса подразумевает двухэтапную резекцию пищевода, состоящую из лапаротомии для мобилизации желудка, тонкой или ободочной кишок с последующей торакотомией справа для резекции пищевода и формирования пищеводно-желудочно/тонкокишечного/толстокишечного анастомоза. Операция МакКена представляет собой трехэтапную резекцию пищевода, которая состоит из мобилизации грудного отдела пищевода с лимфаденэктомией с последующей лапаротомией для мобилизации будущего резервуара и доступом на шее для наложения шейного анастомоза. При этом достигается максимально возможная проксимальная резекция пищевода.

В последние годы все большее распространение получают мини-инвазивные методы хирургического лечения. Та же операция, что и открытая, может выполняться с использованием комбинации торакоскопии и лапароскопии (тотальная минимально инвазивная резекция пищевода, MIE) или гибридных подходов, при которых один из этапов выполняется с помощью торакоскопии или лапароскопии, а другой этап — открытым доступом. Эти методы становятся предпочтительными во многих учреждениях из-за уменьшения частоты послеоперационных осложнений, способствуя более раннему функциональному восстановлению и лучшему качеству жизни.

Так, проведенное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование по сравнению тотальной MIE пищевода с открытой хирургией продемонстрировало значительно меньший процент легочных осложнений в первые две недели послеоперационного периода в группе MIE (9%), чем в группе традиционного открытого доступа (29%). Длительность послеоперационного периода после MIE была 11 дней, в то время как после открытой операции — 14 дней [15].

Анализ опыта хирургического лечения РП показывает, что причиной частых локальных рецидивов в зоне оперативного вмешательства является высокий потенциал раннего лимфогенного метастазирования и неадекватный объем лимфодиссекции [14].

Адекватная расширенная лимфаденэктомия улучшает точность стадирования и влияет как на общую, так и безрецидивную выживаемость пациентов. Согласно рекомендациям Национальной Всеобщей Онкологической Сети (NCCN) по лечению РП, для адекватного стадирования заболевания необходимо удаление не менее 15 лимфатических узлов. В крупном рандомизированном исследовании Всемирной группы сотрудничества по раку пищевода (WECC) с включением 4627 пациентов, которым была выполнена резекция пищевода R0 (60% аденокарцинома, 40% плоскоклеточный рак), было показано, что большое общее количество удаленных лимфатических узлов является независимым прогностическим фактором улучшения общей выживаемости пациентов после резекции пищевода [16]. Более того, в исследовании Peure с соавторами было показано, что для достижения наилучших показателей пятилетней выживаемости требуется удаление не менее 23 узлов [17].

Несмотря на то, что хирургический метод является основным в лечении пациентов с РП, только 40% пациентов перешагивают порог двухлетней общей выживаемости после только лишь оперативного вмешательства [18]. При местнораспространенном РП требуется мультидисциплинарный подход с применением либо комплексного, либо комбинированного метода лечения.

Неoadъювантная химиолучевая терапия

Как неoadъювантная химиотерапия (ХТ), так и неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) могут использоваться перед операцией для снижения стадии опухоли

левого процесса, улучшения резектабельности опухоли, а также увеличения показателей общей и безрецидивной выживаемости.

Одно из самых первых исследований по комплексному лечению плоскоклеточного РП было инициировано во Франции и включало в себя две группы пациентов: первой проводилась ХЛТ с хирургией, второй — только лишь оперативное вмешательство. Авторы отмечают, что проведение ХЛТ с режимом цисплатин + фторурацил характеризовалось высокой токсичностью и достоверно увеличило частоту послеоперационной летальности: 12,3% в группе комплексного лечения и 3,6% в группе только лишь хирургии [19].

Самые многообещающие результаты были получены в исследовании CROSS, в котором сравнивалась эффективность комплексного лечения больных РП с применением предоперационной химиолучевой терапии в режиме паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2 еженедельно и дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 41,4 Гр по сравнению с исключительно хирургическим лечением у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком пищевода [3]. Хирургическое вмешательство проводилось через 4–6 недель после завершения ХЛТ. Проведение ХЛТ значительно улучшило частоту R0-резекций в сравнении с только лишь хирургией (92%, 148/161 против 69%, 111/161; $p < 0.001$). Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости в группе комплексного лечения составили 58% и 47% против 44% и 33% в группе только лишь хирургии. Выше оказался и показатель 5-летней безрецидивной выживаемости: 44% против 35%. Что касается частоты токсичности, послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности, то она не различалась в двух группах.

Однако стоит отметить, что в исследовании CROSS был строгий подбор пациентов по стадиям cT1N1, T2–3N0M0, ограничение по протяженности опухолевого поражения не более 8,0 сантиметров и пациенты с потерей веса не более 10%. Также преобладающим гистологическим типом РП в исследовании была аденокарцинома (75%).

В исследование NEOCRTEC5010, проведенное в Китае, были включены 451 пациент с плоскоклеточным РП T1–4N1M0/T4N0M0. Пациенты были рандомизированы в две группы: первой (224 пациента) проводилась предоперационная ХЛТ в режиме суммарной очаговой дозы в 40 Гр на фоне химиотерапии винорелбина с цисплатином с последующим хирургическим вмешательством, второй (227 пациентов) — только лишь хирургическое вмешательство. В сравнении с группой исключительно хирургии, частота R0-резекций была лучше в группе ХЛТ (98,4% против 91,2%, $p = 0.002$). Показатель 5-летней общей выживаемости в группе комплексного лечения составил 69,1% против 58,9% в группе хирургии. В данном исследовании также отмечается одинаковая частота послеоперационных осложнений в обеих группах [20].

В проведенном мета-анализе (NewEC study) анализировались и сравнивались результаты лечения пациентов

как с аденокарциномой пищевода, так и с плоскоклеточным РП, которым проводилась неоадъювантная ХЛТ и ХТ с последующим хирургическим вмешательством или исключительно хирургическое лечение. Получены данные о достоверном улучшении показателя общей выживаемости у пациентов с плоскоклеточным РП после проведенной ХЛТ в сравнении с только лишь хирургическим лечением. В то же время данное преимущество не наблюдалось у пациентов после ХТ. Однако показатель летальности у пациентов после проведения предоперационной ХТ значимо не повышался в сравнении с группой ХЛТ [21].

Неоадъювантная химиотерапия

До недавнего времени роль предоперационной ХТ в лечении рака пищевода оставалась неопределенной.

В крупном исследовании MRC участвовали 802 пациента с операбельным раком пищевода, которые были поделены на две группы: первой группе проводилась неоадъювантная ХТ (НАХТ) по схеме цисплатин + 5-фторурацил (CF) с последующим хирургическим вмешательством, второй — только лишь хирургическое лечение [22]. Результатом проведенного анализа послужил вывод, что проведение комбинированного лечения, а именно 2 курсов НАХТ по схеме CF с последующей хирургией, улучшает общую выживаемость пациентов в сравнении с только лишь хирургическим лечением (показатель двухлетней выживаемости составлял 43% против 34%) вне зависимости от морфологического варианта опухоли. При этом частота послеоперационных осложнений была сопоставима — 41% и 42% соответственно.

В другом схожем по дизайну многоцентровом клиническом исследовании, проведенном в США, сравнивались аналогичные группы пациентов. Авторами было отмечено, что проведение предоперационной ХТ по схеме CF не улучшает общую выживаемость пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода в сравнении с пациентами, которым проводилось только лишь хирургическое лечение. Показатель двухлетней общей выживаемости составил 35% в группе CF и 37% в группе хирургического лечения [23].

Ряд проведенных в последующем мета-анализов показал, что неоадъювантная химиотерапия достоверно (хотя и достаточно скромно) улучшает показатели общей выживаемости только у больных аденокарциномой пищевода, тогда как пользы от ее применения при плоскоклеточном раке выявлено не было [24]. В отсутствии хорошо проведенных исследований стоял открытый вопрос и о сопоставимости ХТ и ХЛТ при обоих гистологических подтипах опухоли [25,26].

В ретроспективном исследовании, которое было проведено в Японии, с целью сравнения результатов предоперационной ХЛТ и ХТ изучались 2 группы пациентов с плоскоклеточным раком пищевода: 236 пациентам была проведена предоперационная ХЛТ, 62 — предопераци-

Обзоры и аналитика

онная ХТ. Разницы в результатах общей выживаемости в 2-х группах не отмечено. ХЛТ оказалась более эффективной исключительно в группе больных с пограничной резектабельностью (сТ4) [26].

Проведенное в Японии исследование JCOG 9907, целью которого было определение оптимального времени проведения ХТ по схеме CF — до или после операции — у пациентов с плоскоклеточным местнораспространенным РП, были рандомизированы 330 пациентов в две группы: адъювантной и неоадъювантной ХТ. Проведенный анализ показал, что проведение неоадъювантной ХТ достоверно улучшает показатель пятилетней выживаемости с 43% до 55% и данным режим ХТ был признан в Японии за стандарт лечения операбельного плоскоклеточного РП II–III стадий [4].

В своем исследовании Watanabe с коллегами пришли к выводу, что НАХТ в режиме DCF обладает сильной противоопухолевой активностью при РП и может способствовать увеличению общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с резектабельным РП [27]. Более того, Ojima с соавторами сообщили, что НАХТ с разделенными дозами DCF приводили к более высокой частоте патологических ответов у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным РП в сравнении со стандартным режимом CF [28].

Исследование JCOG 1109 (NEXT Study), инициированное в Японии, представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование с включением 601 пациента, в котором сравнивается три режима предоперационной терапии: неоадъювантная ХТ на основании дуплета CF (2 курса) или неоадъювантная ХТ с применением триплета DCF (доцетаксел+цисплатин+5-фторурацил, 3 курса) с последующей хирургией или ХЛТ (CF + 41,4Гр) с последующим хирургическим вмешательством [29]. Частота R0-резекций была свыше 90% во всех группах, частота pCR в группе ХЛТ составила 37% против 19% и 2,2% в группах DCF и CF. Отмечено, что 3-летняя общая выживаемость в группах составила 62,6%, 72,1% и 68,3%, а 3-летняя выживаемость без прогрессирования была 47,7%, 61,8% и 58,5% соответственно. При этом относительный риск смерти (HR) был 0,68 ($p=0,006$) в пользу DCF при сравнении с CF и 0,84 ($p=0,12$) для CF против ХЛТ. При этом режим с DCF характеризовался значительно большей токсичностью: от осложнений, связанных с лечением, умерло 5,5% больных по сравнению с вдвое меньшим значением в остальных группах.

Таким образом, 3 курса терапии комбинацией DCF обладают схожей с ХЛТ эффективностью в отношении показателей выживаемости и становятся альтернативой ХЛТ в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака пищевода.

Согласно данным исследования Neo-AEGIS, в котором сравнивались предоперационная ХЛТ в режиме CROSS (карбоплатин/цисплатин и 41,4 Гр лучевой терапии) и предоперационная ХТ как при раке желудка в режиме FLOT (доцетаксел, 5-фторурацил, лейковорин и оксалиплатин) или в режиме ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-фторурацил), трёхлетняя общая выживаемость была практически идентична в обеих группах: 56% против 57%. Однако по пока-

зателям R0-резекций полному лечебному патоморфозу опухоли и лимфоузлов, группа ХТ заметно уступила ХЛТ: 82% против 95%, 5% против 16%, 44,5% против 60,1%, соответственно. При этом частота развития токсичности, а именно нейтропении 3–4 степени, была значительно выше в группе ХТ: 14,1% против 2,8% [30].

Остается не отвеченным вопрос о необходимости сочетания ХТ и ХЛТ при аденокарциномах пищевода. В 2017 году были опубликованы результаты немецкого рандомизированного исследования, в котором проводилось сравнение НАХТ по схеме CF с последующей хирургией и ХТ+ХЛТ (индукционная ХТ по схеме CF, лучевая терапия 30 Гр на фоне цисплатина и этопозида) с дальнейшим оперативным вмешательством. К сожалению, исследование было досрочно прекращено из-за медленного набора пациентов, в связи с чем невозможно сделать убедительных выводов. Несмотря на более высокую частоту послеоперационной летальности в группе ХТ+ХЛТ (10,2% против 3,8%, $p = 0,26$), показатели общей 3- и 5-летней выживаемости были также выше после ХТ+ХЛТ (46,7% и 39,5%) по сравнению с НАХТ (26,1% и 24,4%). В то же время у достоверно меньшего количества пациентов возник локорегионарный рецидив после ХТ+ХЛТ (38% против 21% через 5 лет). Стоит отметить, что в данное исследование были включены пациенты с аденокарциномой кардиоэзофагельного перехода (Siewert 1 и Siewert 2) [31].

Самостоятельная химиолучевая терапия

Самостоятельная химиолучевая терапия (СХЛТ) является методом выбора при неоперабельном РП. СХЛТ также может быть проведена пациентам с резектабельным местнораспространенным РП, которые либо отказываются от хирургического лечения, либо не переносят его по функциональным противопоказаниям. При этом удается достичь сопоставимой с хирургическим лечением 5-летней общей выживаемости в 25–27%.

Так, в исследовании RTOG 85–01, определившем на многие годы стандарт СХЛТ, были получены данные о преимуществе в показателе общей выживаемости при добавлении ХТ к лучевой терапии. Сравнение одной лучевой терапии в дозе 64 Гр с СХЛТ в дозе 50 Гр (на фоне 2 курсов НАХТ и 2 курсов адъювантной ХТ по схеме цисплатина и 5-фторурацила) показало безоговорочное преимущество комбинированного подхода: 5-летняя общая выживаемость составила 0% и 27% [32].

Исследование III фазы SCOPE 1 продемонстрировало, что добавление цетуксимаба к СХЛТ в сравнении с только лишь СХЛТ не показало улучшение общей выживаемости у пациентов. Так, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов, не получавших цетуксимаб, составила 25% [33].

Во французское исследование FFCD 9102 были включены 444 пациента с резектабельным РП cT3N0–1M0 стадий, которым на первом этапе проводилась предоперационная ХЛТ 46 Гр и два курса ХТ по схеме CF. Далее пациенты с объективным ответом на лечение и отсутствием противопоказаний к дальнейшей терапии рандомизировались на две группы: либо на хирургическое лечение

($n = 129$), либо на продолжение ХЛТ до радикальных доз в 66 Гр ($n = 130$). Стоит отметить, что 185 пациентов были исключены из рандомизации ввиду отсутствия объективного ответа. Получены данные об абсолютно идентичных кривых выживаемости в обеих группах рандомизированных пациентов. Однако 3-месячная летальность в группе ХЛТ+хирургии составила 9,3%, в то время как в группе только лишь ХЛТ 0,8%, а безрецидивная выживаемость составила 66,4% против 57,0%, соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод, что у пациентов с объективным ответом после ХЛТ нет необходимости в проведении хирургического лечения [34].

Похожее исследование, проведенное в Германии, включало в себя 172 пациента с РП, которые были рандомизированы на две группы. В обеих группах лечение начиналось с 3 курсов ХТ по схеме FLEP (5-фторурацил, лейковорин, этопозид, цисплатин), далее ХЛТ в режиме цисплатин + этопозид + 40 Гр, и в дальнейшем первой группе пациентов проводилось хирургическое лечение, второй — ХЛТ до радикальных доз в 65 Гр. Трёхмесячная летальность в данном исследовании составила 12,8% в группе с хирургией против 3,5% в группе только лишь ХЛТ, а 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 64,3% против 40,7%, соответственно. Проведенный авторами анализ показал, что клинический ответ опухоли на проведенную индукционную химиотерапию является благоприятным прогностическим фактором общей выживаемости. Так, показатель 3-летней общей выживаемости у пациентов с опухолевым ответом был более 50% независимо от группы лечения, в то время как исход пациентов, не ответивших на химиотерапию, в целом был плохим: в группе хирургии 3-летняя общая выживаемость составила 17,9%, а в группе только лишь ХЛТ — 9,4%. У пациентов после комплексного лечения, которые были радикально оперированы (R0), удалось достичь показателя 3-летней выживаемости 32%. Таким образом, добавление хирургического вмешательства к химиолучевой терапии улучшает местный контроль опухоли, но не увеличивает выживаемость пациентов с местнораспространенным РП [35].

Исходя из двух вышеупомянутых исследований, был сделан вывод, что от оперативного вмешательства при комплексном лечении выигрывают лишь пациенты, плохо ответившие на ХЛТ. Однако стоит обратить внимание на неприемлемо высокую (по нынешним меркам) послеоперационную летальность после ХЛТ на основе цисплатина, которая могла нивелировать потенциальный выигрыш от операции, а также на крайне неудовлетворительный локорегионарный контроль в группе самостоятельной ХЛТ.

Адъювантная терапия

До недавнего времени в мире, за исключением, пожалуй, Японии, адъювантная химиотерапия при плоскоклеточном раке пищевода после выполнения R0-резекции не проводилась.

Однако в 2020 году были представлены данные исследования CheckMate 577, в которое были включены 794 пациента с РП II–III стадий после комплексного лечения (ХЛТ + хирургическое лечение), у которых не был достигнут полный патоморфологический ответ на лечение (наличие живой резидуальной опухоли). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая получала ниволумаб в течение 1 года, вторая — плацебо [36]. По данным проведенного анализа получены данные о достоверном улучшении выживаемости без прогрессирования в группе ниволумаба (22,4 месяца против 11,0). При этом больший выигрыш проведенной терапии отмечается у пациентов с экспрессией PD-L1.

Полученные результаты поспособствовали внесению изменений в клинические рекомендации, и теперь адъювантная терапия ниволумабом является стандартом терапии у пациентов после комбинированного лечения с наличием жизнеспособной резидуальной опухоли.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен опыт проведения комбинированного лечения больных плоскоклеточным РП с применением предоперационной ХТ в режиме DCF с последующим хирургическим вмешательством. В настоящее время полный объем лечения проведен 20 пациентам. На первом этапе комплексного лечения больным проводилось 4 курса ХТ по схеме доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² внутривенно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день и 5-фторурацил по 750 мг/м² в течение 120 часов в 1–5 дни. Пациентам с дисфагией >3 и/или потерей массы свыше 10% проводилась ХТ в редуцированных дозах (mDCF): доцетаксел 60 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин 60 мг/м² внутривенно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1-й день и 5-фторурацил по 500 мг/м² в течение 120 часов в 1–5 дни. Интервал между курсами ХТ составлял 3 недели. Хирургическое лечение было проведено всем пациентам спустя 6–8 недель после окончания последнего курса ХТ. В подавляющем большинстве случаев была выполнена расширенная субтотальная резекция пищевода с 2-зональной (2F) лимфодиссекцией с одномоментной эзофагопластикой из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступа ($n=17$). Трём пациентам была выполнена расширенная субтотальная резекция пищевода с одномоментной эзофагопластикой из комбинированного правостороннего торакоскопического, лапаротомного и цервикального доступа слева.

Полный курс запланированной ХТ был проведен 18 пациентам (90%). В двух случаях потребовалось прерывание ХТ после 3 курсов в связи с выраженной токсичностью: фебрильная нейтропения grade 3 ($n=1$) и диарея grade 3 ($n=1$). Режим mDCF (каждые 2 недели) проводился 4 пациентам (20%).

В 19 случаях была выполнена радикальная хирургическая операция (R0), в одном случае — R1.

Лечебный патоморфоз после проведенного неоадъювантного лечения оценивался по шкале оценки регрессии опухоли по Mandard (TRG). Полный лечебный патоморфоз, а именно

Обзоры и аналитика

TRG1, наблюдался у 7 пациентов (35%), частичный (TRG2, TRG3, TRG4) у 12 (60%), без признаков лечебного патоморфоза (TRG5) — 1 пациент (5%). Стоит отметить, что несмотря на проведение комплексного лечения, интраоперационные и послеоперационные осложнения, связанные с неоадъювантной ХТ, в нашем исследовании не наблюдались.

Таким образом, режим ХТ по схеме DCF, обладая высокой противоопухолевой активностью, приводит к высокой чистоте патологических ответов и, судя по всему, может дать преимущество в показателях выживаемости при использовании в качестве предоперационного режима. Планируется продолжить набор клинического материала с последующей оценкой отдаленных результатов.

Заключение

Рак пищевода остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. РП сложен в лечении и требует мультидисциплинарного подхода. Хирургия остается основным методом лечения неметастатического РП. В настоящее время ясно известно, что добавление неоадъювантной терапии, как химиотерапии, так и химиолучевой терапии, улучшает результаты по сравнению с только лишь хирургическим вмешательством. Будущие клинические исследования, связанные с применением иммунотерапии, могут существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Парвин И. Ахмедов, аспирант хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: akhmedovparvin@gmail.com

Павел В. Кононец, к. м. н., директор НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий хирургическим отделением № 11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: pvkononets@bk.ru

Омар Б. Абу-Хайдар, к. м. н., старший научный сотрудник хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: abouhaidar@yandex.ru

Ислам З. Согов, ординатор хирургического отделения №11 (торакальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: is489412@gmail.com

Ирина А. Гладилина, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: 0152@mail.ru

Ольга А. Малихова, д. м. н., профессор, заведующая эндоскопическим отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: malikhova@inbox.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий химиотерапевтическим отделением № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-2-5-13

For citation: Akhmedov P. I., Kononets P. V., Abou-Haidar O. B., Sogov I. Z., Gladilina I. A. et al. Current approach in the treatment for resectable esophageal squamous-cell carcinoma. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (2) : 5–13 (In Russ.)

CURRENT APPROACH IN THE TREATMENT FOR RESECTABLE ESOPHAGEAL SQUAMOUS-CELL CARCINOMA

Akhmedov P. I., Kononets P. V., Abou-Haidar O. B., Sogov I. Z., Gladilina I. A., Malikhova O. A., Tryakin A. A.

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

Abstract: Esophageal cancer is one of the most aggressive malignancies of the gastrointestinal tract, characterized by high malignancy potential and poor prognosis. Surgical treatment is the standard for localized esophageal cancer, but the results of only surgery for locally advanced tumors remain unsatisfactory. The use of neoadjuvant chemotherapy, as well as neoadjuvant chemoradiation therapy, leads to a downstaging of the tumor, improves its resectability and increases an overall and disease-free survival rates. The method of choice for unresectable esophageal cancer, as in case of refusal or

intolerance to surgical treatment, is definitive chemoradiotherapy. Until recently, adjuvant therapy after R0 resection was not carried out, however, there is evidence that the postoperative use of nivolumab, an immune checkpoint inhibitor, significantly improves progression-free survival in patients with evidence of residual tumor.

This article presents a current review of the treatment for resectable squamous-cell carcinoma of the esophagus.

Key words: squamous-cell cancer of esophagus, chemotherapy, chemoradiotherapy, esophageal resection.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Parvin I. Akhmedov, MD, oncologist, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: akhmedovparvin@gmail.com

Pavel V. Kononets, MD, PhD, Director of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: pvkononets@bk.ru

Omar B. Abou-Haidar, MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: abouhaidar@yandex.ru

Islam Z. Sogov, MD, oncologist, Surgical Oncology Department No. 11 (Thoracic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: is489412@gmail.com

Irina A. Gladilina, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Radiotherapy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: 0152@mail.ru

Olga A. Malikhova, MD, PhD, DSc, Head of Endoscopy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Chemotherapy Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400–12.
2. Huang F-L, Yu S-J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association and treatment. *Asian J Surg*. 2018;41:210–5.
3. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. CROSS study group (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1090–1098.
4. Ando N, Kato H, Igaki H, et al. (2012) A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19:68–74.
5. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol* 2006;19:475–480.
6. Nakajima Y, Nagai K, Miyake S, et al. Evaluation of an indicator for lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma invading the submucosal layer. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:305–312.
7. Araki K, Ohno S, Egashira A, et al. Pathologic features of superficial esophageal squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. *Cancer* 2002;94:570–575.
8. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1066–72.
9. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2007;39:41–5.
10. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, et al. Local recurrence of large squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;67:799–804.
11. Ancona E., Rampado S., Cassaro M. et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3278–3288.
12. Nakagawa K, Koike T, Iijima K, et al. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol*. 2014 Mar;109 (3):348–56. Doi: 10.1038/ajg. 2013.450. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24394751.

Обзоры и аналитика

13. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20 (18):5540-5547. Doi:10.3748/wjg. v20. i18.5540.
14. Давыдов М. И., Стилиди И. С. Рак пищевода. – 3-е изд., испр. И доп. – М., Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2007. – 392 с.
15. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 May 19;379 (9829):1887-92. Doi: 10.1016/S0140-6736 (12) 60516-9. Epub 2012 May 1. PMID: 22552194.
16. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum 24. Lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50.
17. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal 25. Cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008;248:549-56.
18. Wouters MW, Gooiker GA, van Sandick JW, et al. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2012, 118:1754–1763.
19. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337: 161–67.
20. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group (2018) Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRETEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 36:2796–2803.
21. Zhou HY, Zheng SP, Li AL, et al. Clinical evidence for association of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy with efficacy and safety in patients with resectable esophageal carcinoma (NewEC study). *EclinicalMedicine*. 2020 Jun 27;24:100422. Doi: 10.1016/j. eclim. 2020.100422. PMID: 32637899; PMCID: PMC7327891.
22. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359 (9319):1727-33. Doi: 10.1016/S0140-6736 (02) 08651-8. PMID: 12049861.
23. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998 Dec 31;339 (27):1979-84. Doi: 10.1056/NEJM199812313392704. PMID: 9869669.
24. Matthieu Faron, Armel Maurice Cheugoua-Zanetsie, et al. Individual patient data meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in esophageal or gastro-esophageal carcinoma *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4067-4067
25. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12 (7):681-92. Doi: 10.1016/S1470-2045 (11) 70142-5. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21684205.
26. Nakashima Y, Saeki H, Hu Q, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy for Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2018 Dec;38 (12):6809-6814. doi: 10.21873/anticancer. 13053. PMID: 30504394.
27. Watanabe M, Baba Y, Yoshida N, et al. Outcomes of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by esophagectomy in patients with resectable node-positive esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2838-44.
28. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Neoadjuvant Chemotherapy with Divided-dose Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil for Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Anticancer Res* 2016; 36: 829-34.
29. Kato K, Igaki H, Ito Y et al (2013) Next study (JCOG1109): a three-arm randomized phase III study comparing preoperative CDDP + 5- FU (CF) versus docetaxel+CF versus CF-radiation followed by esophagectomy with D2-3 lymphadenectomy for locally advanced esophageal squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 31 (15_suppl): TPS4152-TPS4152.
30. John V. Reynolds, Shaun R. Preston, Brian O'Neill, et al. Neo-AEGIS (Neoadjuvant trial in Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophago-Gastric Junction International Study): Preliminary results of phase III RCT of CROSS versus perioperative chemotherapy (Modified MAGIC or FLOT protocol). (NCT01726452). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4004-4004.
31. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:183-190. doi: 10.1016/j. ejca. 2017.04.027. PMID: 28628843.
32. Cooper J, Guo M, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;17 (281):1623e1627.
33. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. *Br J Cancer*. 2017;116 (6):709-716. doi:10.1038/bjc. 2017.21

34. Bedenne L, Michel P, Bouché O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25 (10):1160-8. doi: 10.1200/JCO. 2005.04.7118. PMID: 17401004.
35. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23 (10):2310-7. doi: 10.1200/JCO. 2005.00.034. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24 (3):531. PMID: 15800321.
36. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384 (13):1191-1203. Doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PMID: 33789008.