

# КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РАКА

Ю.Н. Кондрацкий,  
С.И. Киркилевский,  
С.Н. Крахмалев, П.С. Крахмалев,  
С.Л. Зайцев, Р.И. Фридель

Адрес:  
Кондрацкий Юрий Николаевич  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/44  
Национальный институт рака

**Ключевые слова:**  
кардиоэзофагеальный рак, рак желудка с распространением на пищевод, предоперационная полихимиотерапия, внутриартериальная полихимиотерапия, химиотерапия, комбинированное лечение.

Работа посвящена изучению эффективности проведения предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии у больных с распространенным раком (Т3–4N1–3M0) проксимальных отделов желудка с распространением на пищевод. В группу исследования включен 21 пациент, в контрольную группу — 25 пациентов. У всех установлен диагноз рак желудка с распространением на пищевод. Дооперационная патогистологическая верификация — недифференцированная аденокарцинома. Пациенты исследуемой группы получили 2 курса предоперационной внутриартериальной химиотерапии по стандартной схеме флуороурацил и цисплатин. Курсы химиотерапии проводили на 1-й и 21-й день. Оперативное вмешательство выполнялось через 3 нед после последнего курса полихимиотерапии. Все пациенты были подвергнуты оперативному вмешательству. Оценены результаты годичной выживаемости и медианы продолжительности жизни. Сделаны выводы об эффективном действии на первичную опухоль и регионарные метастазы проведенного лечения. Сумма полной и частичной регрессии опухоли (объективный ответ) составила 71,4% пациентов. Токсичность использованных химиопрепаратов была достаточно приемлемой, без тяжелых осложнений. Выявлена положительная тенденция к повышению процента радикальных оперативных вмешательств в исследуемой группе по сравнению с контрольной — 66,6% и 40,0% соответственно. Проведение предоперационной полихимиотерапии не привело к росту послеоперационных осложнений. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии и требуют дальнейшего изучения этого вопроса.

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиоэзофагеальный рак расценивается большинством современных онкологов как высокозлокачественная опухоль, склонная к быстрому росту с переходом инфильтрации на пищевод и высокой частотой лимфогенного метастазирования [1, 2]. Особенностью данной локализации является то, что процесс метастазирования происходит не только в лимфатические узлы брюшной полости, но и в лимфоузлы средостения [2–4]. На момент хирургического лечения метастазы в лимфоузлы выявляются у 80% пациентов [3–5].

На сегодняшний день методом выбора в лечении рака проксимального отдела желудка остается хирургический [3–5]. Однако ввиду высокой частоты опухолевого распространения на жизненно важные структуры и поражения регионарных лимфоузлов, радикальное оперативное вмешательство возможно лишь у небольшого числа пациентов [2, 5].

Цель нашего исследования — увеличение процента радикальных и циторедуктивных оперативных вмешательств у пациентов с кардиоэзофагеальным

раком, улучшение качества и продолжительности жизни.

Задачами исследования были:

- уменьшение распространенности опухолевого процесса путем использования предоперационной полихимиотерапии;
- перевод нерезектабельного опухолевого процесса в резектабельный (снижение стадии заболевания);
- повышение радикальности оперативного лечения путем проведения предоперационной и послеоперационной полихимиотерапии;
- увеличение продолжительности и улучшение качества жизни за счет выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств с последующим проведением послеоперационной полихимиотерапии.

## ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения предоперационной полихимиотерапии была выбрана схема химиотерапии, рекомендованная онкологическими стандартами Украины [6], с применением флуороурацила

и цисплатина. Основываясь на положительных результатах, полученных при использовании внутриартериального способа введения цитостатических препаратов для лечения рака желудка, данный метод доставки химиопрепаратов был выбран как основной [2, 7]. Пациенту выполнялось 2 курса предоперационной полихимиотерапии с 1-го по 3-й и с 21-го по 23-й день. Через 3 нед после последнего курса химиотерапии выполнялось оперативное вмешательство.

Таким образом, пациент, обратившийся в клинику Национального института рака, обследовался согласно стандарту. Выполнялась эзофагофиброгастродуоденоскопия с биопсией. Компьютерная томография органов грудной и брюшной полости с контрастным усилением. При верификации опухолевого процесса, выявлении поражения регионарных лимфоузлов и отсутствии отдаленных метастазов больной включался в группу исследования. После стадирования заболевания проводилось распределение пациентов в исследуемую и контрольную группы путем метода «конвертов».

Больные госпитализировались в отделение опухолей грудной полости Национального института рака. После дообследования они проходили лечение согласно распределению в группы.

Пациентам в исследуемой группе производили установку внутриартериального катетера в левую желудочную артерию и проводили инфузию цитостатиков — цисплатина в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> и флуороурацила в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>. Затем внутриартериальный катетер извлекался и пациенту продолжалась инфузия флуороурацила из расчета 750 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 2 дней. Параллельно пациенты получали сопроводительную терапию, которая включала в себя дезинтоксикационную и кардиотропную терапию.

После окончания курса лечения пациент выписывался из стационара. Повторное поступление с проведением 2-го курса полихимиотерапии по разработанной методике происходило на 21-й день от начала лечения. При поступлении пациенты проходили обследование, включающее в себя общий и биохимический анализ крови, гастроскопию и ЭКГ. После обследования пациенты проходили 2-й курс лечения с последующей выпиской из стационара.

Для оперативного лечения пациент поступал в стационар через 3 нед после последнего курса полихимиотерапии. Больной проходил полное обследование в стационаре и в плановом порядке выполнялось оперативное вмешательство.

Пациенты контрольной группы после обследования согласно стандарту по-

ступали сразу на плановое оперативное вмешательство.

В исследуемую и контрольную группы было отобрано методом «конвертов» 46 пациентов. 21 — в исследуемую группу и 25 — в контрольную. У всех пациентов опухолевый процесс верифицирован до оперативного вмешательства — железистый рак. Контрольная и исследуемая группы были равноценны по возрастному и половому составу.

В исследуемой группе у 3 (18%±9,1) пациентов отмечали лейкопению II степени, которая была коррелирована введением лейкоцитостимуляторов. Оперативное лечение было отложено от запланированной даты на 5–7 дней. У 4 (25%±8,4) пациентов была выявлена лейкопения I степени, которая также корректировалась введением лейкоцитостимуляторов без коррекции сроков оперативного вмешательства.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные в основной группе были оценены на ответ опухоли на проведенную предоперационную полихимиотерапию. Динамику изменения размеров опухоли, увеличенных лимфоузлов регистрировали после окончания химиотерапии и перед проведением оперативного лечения. Оценка эффективности лечения определяли по критериям RECIST, токсичность оценивали по шкале CTC-NCIG.

Применение внутриартериальной предоперационной полихимиотерапии показало хорошую эффективность: объективный клинический эффект (сумма полной и частичной регрессии опухоли) зафиксирован у 15 пациентов (71,4%), стабилизация процесса — у 7 (28,6%). Полной регрессии, как и прогрессирования опухолевого процесса, мы не отметили.

При эффективной предоперационной полихимиотерапии опухоль и регионарные метастазы уменьшались, что позволяло выполнить радикальные вмешательства в случаях, когда до начала лечения ситуация расценивалась как «условно операбельная».

Проведение предоперационной полихимиотерапии способствовало повышению операбельности больных. Так, в основной группе из 21 оперированного больного 14 (66,6%) были радикальными, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 10 (40,0%). Улучшение операбельности обусловлено эффектом проведенного лечения, что согласуется с данными литературы [1, 2, 7]. Согласно нашим данным, предоперационная полихимиотерапия не влияла на операционные осложнения и послеоперационную летальность больных. Так, частота послеоперационных осложнений в исследуемой группе не отмечалась, тогда как в контрольной она составила 4,0% (1 пациент).

### ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучены результаты лечения больных с диагнозом кардиоэзофагеальный рак в контрольной и основной группах. Медиана средней продолжительности жизни в контрольной группе составила 7,4 мес, в случае проведения предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии (исследуемая группа) увеличивалась до 10,6 мес (p>0,05). Аналогичная позитивная динамика была и в показателях однолетней выживаемости. Так, в исследуемой группе однолетняя выживаемость составила 57,1% (12 пациентов), а в контрольной группе 32,0% (8 пациентов) (p>0,05).

Ввиду того, что количество пациентов в исследуемой и контрольной группах недостаточно для адекватной статистической оценки метода, говорить о преимуществах предложенной методики пока рано.

### ВЫВОДЫ

На основе проведенного исследования по использованию предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии у больных III–IV стадии (T3–4N1–3M0) кардиоэзофагеального рака можно говорить о достаточно эффективном действии методики на первичную опухоль и регионарные метастазы — полная и частичная регрессия опухоли отмечалась у 15 (71,4%) пациентов. Токсичность использованных химиопрепаратов была достаточно приемлемой, без тяжелых осложнений.

Выявлена положительная тенденция к росту процента радикальных оперативных вмешательств в исследуемой группе по сравнению с контрольной (66,6% и 40,0% соответственно).

Согласно нашим данным, проводимая терапия не влияла на показатели послеоперационных осложнений или послеоперационной летальности.

На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что использование предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии положительно сказывается на непосредственных результатах лечения. Оценка отдаленных результатов лечения требует дальнейшего исследования и набора большей группы пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Щепотин И.Б., Васильев О.В., Розумий Д.О. та ін. (2010) Індивідуалізація хіміотерапії у хворих на рак шлунка: (огляд літератури та власні дослідження.). Український медичний часопис, 4: 67–69.
- Лукашенко А.В., Киркилевский С.И. (2008) Химиотерапия при распространенном раке желудка и гастроэзофагеальном раке. Онкология, 10 (1): 12–20.
- Давыдов М.И. (2002) Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике. Вопросы онкологии, 48 (4–5): 468–479.
- Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С. и др. (2003) Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1: 82–90.
- Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. (2008) Рак проксимального отдела желудка: современная клас-

сификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза. Русский медицинский журнал. Онкология, 16: 914

6. Щепотин И.Б., Бондарь Г.В., Ганул В.Л. и др. (2006) Алгоритмы современной онкологии, Книга плюс, Киев, 304 с.

7. Щепотин И.Б. (2002) Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Онкология, 4 (2) 151–154.

### Комбіноване лікування кардіоезофагеального раку

Ю.Н. Кондратський, С.І. Кіркільєвський, С.Н. Крахмальов, П.С. Крахмальов, С.Л. Зайцев, Р.І. Фрідель

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** Робота присвячена вивченню ефективності проведення доопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у хворих із розповсюдженим раком (T3–4N1–3M0) проксимальних відділів шлунка із поширенням на стравохід. У групу дослідження було включено 21 пацієнта, у групу контролю — 25. У всіх хворих встановлений діагноз раку шлунка із поширенням на стравохід. Доопераційна патологічна верифікація — недиференційована аденокарцинома. Пацієнти групи дослідження отримали 2 курси доопераційної внутрішньоартеріальної хіміотерапії за стандартною схемою флуороурацил і цисплатин. Курси хіміотерапії проводили на 1-й і 21-й день. Оперативне втручання виконували через 3 тиж після останнього курсу поліхіміотерапії. Усім пацієнтам було виконано оперативне втручання. Отримана оцінка результатів річної виживаності і медіани тривалості життя. Зроблені висновки щодо ефективності дії на первинну пухлину і регіонарні метастази проведеного лікування. Сума повної і часткової регресії пухлини (об'єктивна відповідь) становила 68,8% пацієнтів. Токсичність застосування хіміопрепаратів була достатньо прийнятною, без тяжких ускладнень. Виявлена позитивна тенденція до росту відсотка радикальних оперативних втручань у групі дослідження порівняно з контрольною 66,6% та 40,0% відповідно. Проведення доопераційної поліхіміотерапії не призвело до росту післяопераційних ускладнень. Отримані дані свідчать про перспективи застосування доопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії та потребують подальшого вивчення цього питання.

**Ключові слова:** кардіоезофагеальний рак, рак шлунка із розповсюдженням на стравохід доопераційна поліхіміотерапія, внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, хіміотерапія, комбіноване лікування.

### Combined treatment of gastric cancer with esophageal junction

Yu.N. Kondratsky, S.I. Kirkilevsky, S.N. Krakhmalov, P.S. Krakhmalov, S.L. Zaitsev, R.I. Phridel

National Cancer Institute, Kiev

**Summary.** Article is devoted to studying the effectiveness of preoperative intraarterial chemotherapy in patients with advanced cancer (T3–4N1–3M0) of the proximal stomach with the spread of the esophagus. In the study group included 21 patients in the control group of 25 patients. All patients diagnosed with stomach cancer spread to the esophagus. Preoperative pathohistological verification - undifferentiated adenocarcinoma. Patients of the study group received two courses of preoperative intra-arterial chemotherapy in a standard dose 5 fluorouracil and cisplatin. Courses of chemotherapy were carried out on the 1st and 21st day. Surgery was performed 3 weeks after the last course of chemotherapy. All patients underwent surgical intervention. Evaluated the results of a one-year survival rate and median life expectancy. The sum of complete and partial tumor regression (objective response) was 68.8% of patients. The toxicity of chemotherapy drugs used was quite acceptable, with no serious complications. The positive upward trend in percentage of radical surgical interventions in the treatment group compared with controls 66.6% and 40.0% respectively. Preoperative chemotherapy did not lead to an increase in postoperative complications. The findings suggest that the prospects of preoperative intra-arterial chemotherapy and require further study this issue.

**Key words:** gastric cancer with esophageal junction, chemotherapy, intraarterial chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, combined treatment.