

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ



С.І. Кіркільєвський, Р.І. Фридель,
П.С. Крахмальов, Ю.М. Кондрацький

Адреса:
Фридель Роман Ігорович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 259-01-68
E-mail: niraky@ukr.net

18

Ключові слова: рак стравоходу, променева терапія, хіміопроменева терапія, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, неоад'ювантна терапія, таргетна терапія.

Рак стравоходу характеризується високозлоякісним перебігом, що потребує застосування комплексного підходу до терапії пацієнтів з цією патологією. На сучасному етапі для доопераційного лікування хворих на рак стравоходу використовують променеви, хіміо-, таргетну терапію. Застосовують внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний та ендолімфатичний шляхи введення хіміопрепаратів. Найбільш ефективною є методика, яка включає неоад'ювантну хіміопроменеви терапію з подальшим радикальним хірургічним лікуванням. Променеви терапію проводять на лінійних і циклічних прискорювачах, гамма-терапевтичних установках. Найефективнішими хіміопрепаратами для лікування пацієнтів із раком стравоходу є таксани, які мають радіосенсибілізуючі властивості. Таргетна терапія є перспективною, але маловивченою і часто поєднується з класичною хіміотерапією. Розробка нових, патогенетично обґрунтованих препаратів, які базуються на молекулярно-біологічних особливостях пухлини та будуть застосовуватися на фоні високотехнологічної променевої терапії, — майбутнє в доопераційному лікуванні хворих із такою агресивною пухлиною, як рак стравоходу.

Рак стравоходу є одним з найбільш агресивних онкологічних захворювань, що характеризується високою частотою раннього лімфогенного метастазування, розвитком кахексії на фоні дисфагії. За даними М. Koshy та співавторів, співвідношення кількості хворих, які померли від раку стравоходу, до кількості пацієнтів із вперше встановленим діагнозом становить 0,95 (індекс агресивності). Для порівняння: цей показник у хворих на рак легені сягає 0,93, рак прямої кишки — 0,23, рак грудної залози — 0,21, рак передміхурової залози — 0,16 [1].

Високозлоякісний перебіг захворювання потребує застосування комплексного підходу до лікування пацієнтів із раком стравоходу. Плоскоклітинний рак і аденокарцинома стравоходу належать до радіочутливих пухлин. **Передопераційна променеви** терапія може призвести до девіталізації пухлинних клітин, зменшення місцевого поширення пухлини, зниження ризику дисемінації пухлинних клітин під час операції, «стерилізації» зон регіонарного метастазування, усунення або зменшення неспецифічних запальних змін у самій пухлині, а також у навколишній клітковині. Проведена на передопераційному етапі променеви терапія на ділянку стравоходу та зони регіонарного метастазування підвищує резектабельність пухлини та дозволяє виконати більш абласичну, радикальну операцію з меншими технічними труднощами. Застосування доопераційної променевої терапії базується на тому факті, що під дією іонізуючого випромінювання гинуть найбільш чутливі периферичні клітини пухлини. Як результат, зменшується перифокальне запалення,

знижується мітотична активність ракових клітин, і пухлина зменшується в розмірах. Таким чином створюються сприятливі умови для виконання операції, зменшується сама пухлина та знижується потенційна загроза дисемінації пухлинних клітин.

На сучасному етапі променеви терапію у хворих на рак стравоходу проводять на лінійних та циклічних прискорювачах, які генерують високоенергетичне гамма- та електронне випромінювання, на гамма-терапевтичних апаратах із джерелом випромінювання Co_{60} . Прискорювачі мають низку суттєвих переваг у розподілі поглиненої енергії в тканинах. Переміщення максимуму поглиненої дози з поверхні шкіри в глибину, незначне бокове розсіювання високоенергетичних пучків електронів і гальмівного фотонного випромінювання дозволяють підводити до патологічного осередку необхідну дозу при значному зниженні променевого навантаження на шкіру, прилеглі тканини. При виборі променевої терапії у хворих на рак стравоходу потрібно врахувати анатомо-топографічні особливості пухлинного процесу.

Наразі застосовують такі варіанти передопераційної променевої терапії:

- методику укрупненого фракціонування дози інтенсивним ритмом по 4 Гр 5 разів на тиждень сумарною вогнищевою дозою 20 Гр, що відповідає за біологічним ефектом 30 Гр, які підводяться в режимі 2 Гр 3 рази на тиждень протягом 3 тиж;
- методику класичного фракціонування дози по 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної вогнищевої дози 40–45 Гр;

- методику динамічного фракціонування дози по 4 Гр протягом 3 днів, потім по 2 Гр щодня до сумарної вогнищевої дози 36–42 Гр. За біологічним ефектом ця доза еквівалентна 40–45 Гр при фракціонуванні 2 Гр/добу.

Після завершення променевої терапії у хворих через 2–3 тиж проводять оперативне втручання. Перед операцією всі пацієнти проходять ендоскопічний і рентгенологічний контроль ефективності застосованої терапії. Післяопераційний матеріал досліджують для кількісної оцінки проведеного передопераційного лікування [2].

Проте проведені рандомізовані дослідження, а також метааналізи не виявили статистично достовірної переваги передопераційної променевої терапії порівняно лише з хірургічним лікуванням. Так, Н. Li, S.C. Yao вивчили результати лікування 2226 пацієнтів, яким проводилося хірургічне лікування після променевої терапії. Автори дійшли висновку, що немає суттєвої різниці у резектабельності, післяопераційній летальності та 5-річній виживаності при зіставленні лише з хірургічним методом. З цією метою S.J. Arnett та співавтори проаналізували 6 рандомізованих досліджень, які охопили 1147 хворих. Дослідники не виявили суттєвої різниці у виживаності хворих при застосуванні комбінованого і лише оперативного лікування. Максимальний приріст ефективності від використання передопераційної променевої терапії не перевищує 3–4% (цит. за: [3]).

Так, К. Nygaard та співавтори [4] отримали 15% перевагу в 3-річній виживаності, але дані були статистично недостовірними; крім того, у дослідження були включені лише хворі на плоскоклітинний рак, причому значна їх кількість мала пухлини невеликих розмірів, що відповідають T1. G.J. Huang та співавтори також відзначили перевагу у виживаності в групі передопераційного опромінення (46% проти 25%), однак статистична обробка матеріалу не була надана [5]. Інші дослідження не виявили переваг ні в плані підвищення резектабельності, ні в загальній виживаності. У дослідженні EORTC [6] зареєстровано зменшення кількості локальних рецидивів у групі променевої терапії (46% проти 67%), що виявилось статистично недостовірним. Можливо, ретельніше сплановане рандомізоване дослідження на сучасному етапі розвитку техніки і технологій променевої терапії дозволило б виявити статистично значущі переваги методу передопераційного опромінення. Однак після негативних метааналізів 2004 р. [7] і 2005 р. [8], що не продемонстрували статистично значущих переваг у виживаності, ця проблема вже втратила свою актуальність.

Неоад'ювантна хіміотерапія сприяє зменшенню основної маси пухлини у більшості хворих і підвищенню резектабельності, впливає на мікрометастази, знижує ризик інтраопераційного обсіменіння рани пухлинними клітинами [9]. Крім того, гістологічне дослідження видаленого препарату дає можливість об'єктивно оцінити ефект проведеного до операції лікування. Існують декілька теоретичних і експериментальних обґрунтувань застосування хіміотерапії та/або променевої терапії саме на передопераційному етапі лікування хворих на рак стравоходу. Експериментальні дослідження показують, що оперативне втручання стимулює ріст клітин пухлини, що залишаються в організмі пацієнта після операції. Про це свідчать підвищення індексу проліферації, значне зменшення часу реплікації клітини і швидке збільшення кількості та розмірів віддалених метастатичних вогнищ після оперативного втручання. Підвищення індексу проліферації може супроводжуватися мутаціями, що призводять до формування клонів клітин, резистентних до хіміотерапії [10]. Рак стравоходу характеризується високим потенціалом раннього лімфогенного метастазування. Із появою імуногістохімічного методу виявлено, що при ураженні лише підслизового шару T1 частота метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів становить 40%, а при ураженні адвентиції — 90%.

Додатковим аргументом на користь застосування неоад'ювантного лікування (хіміотерапії) на передопераційному етапі є найкраща доставка хіміотерапевтичних агентів у пухлинну тканину в умовах не скомпрометованого хірургічним втручанням кровотоку в ложі пухлини. У хворих із місцевопоширеним ураженням стравоходу застосування методів неоад'ювантного лікування сприяє зменшенню місцевої поширеності процесу. З урахуванням особливостей анатомії середостіння (наявність життєво важливих анатомічних структур, прилеглих до стравоходу) передопераційне лікування, таким чином, збільшує шанси на повне видалення пухлини.

Перед доопераційною хіміотерапією стоять такі завдання: 1) зниження загрози росту та розвитку нерозпізнаних системних мікрометастазів; 2) зменшення поширеності пухлинного процесу; 3) підвищення ефективності хірургічного етапу лікування; 4) досягнення локального контролю над пухлиною; 5) ерадикація наявних мікрометастазів [11].

D.P. Kelsen та співавтори представили результати лікування 440 хворих на плоскоклітинний рак і аденокарциному стравоходу (54% пацієнтів), які отримували лише хірургічне лікування або хірургічне в поєднанні з дооперацій-

ною хіміотерапією (3 курси комбінації цисплатину з 5-флуороурацилом) [12].

У групі доопераційної хіміотерапії після радикальної резекції пухлини додатково проводили ще 2 курси хіміотерапії в ад'ювантному режимі. Медіана виживаності в групі хірургічного лікування становила 16,1 міс, у групі доопераційної хіміотерапії — 14,5 міс. В обох групах 3-річна виживаність сягала 26%. Частота місцевих рецидивів становила в групі хірургічного лікування 32%, в групі доопераційної хіміотерапії — 31%. Автори відмічають низьку ефективність комбінації цисплатину та 5-флуороурацилу в зазначеному дослідженні, що, ймовірно, і стало основною причиною негативних результатів. Неоад'ювантна хіміотерапія з подальшим хірургічним лікуванням була випробуваною багатьма дослідниками, про що свідчать 7 рандомізованих досліджень, проведених за 10 років.

Встановлено, що клінічно повна резорбція пухлини мала місце у 19–58% хворих, які отримали курс передопераційної хіміотерапії на основі платиновмісних схем. Проте в результаті дослідження видаленого матеріалу виявилось, що частка морфологічно підтверджених повних регресій досить низька — від 2,5 до 13% [13].

Із 3 метааналізів, в яких проводили порівняння результатів лікування із застосуванням на передопераційному етапі хіміотерапії та без неї, тільки в одному було зафіксовано статистично достовірну перевагу в 5-річній виживаності [14]. Слід визнати, що сучасна передопераційна хіміотерапія операбельного раку стравоходу поки не здатна істотно змінити прогноз і поліпшити результати оперативного лікування хворого.

Наразі найчастіше на доопераційному етапі в лікуванні хворих на рак стравоходу застосовують **хіміопроменеву терапію**. Хіміопроменева терапія має на меті підвищити частоту протипухлинного ефекту первинної пухлини і локорегіонарних метастазів за рахунок променевої терапії та знищення віддалених метастазів завдяки системній поліхіміотерапії. Крім впливу на первинну пухлину і мікрометастази, більшість хіміотерапевтичних препаратів мають радіосенсибілізуючу дію на пухлинні клітини, механізми якої вельми різноманітні [15]. E.E. Vokes в 1993 р. сформулював раціональність поєднаної хіміопроменевої терапії:

- 1) опромінення та хіміотерапевтичні препарати можуть діяти незалежно проти різноманітних клонів ракових клітин;
- 2) клітини, стійкі до одного виду впливу, можуть бути чутливими до іншого;
- 3) використання комбінованої терапії може знищити стійкі групи клітин

на початковому етапі лікування, запобігаючи їхньому подальшому поширенню;

4) гальмування відновлення росту ракових клітин, які недостатньо чутливі до опромінення;

5) збільшення фракції клітин, чутливих до променевої терапії;

6) зменшення кількості хіміо- та радіорезистентних клітин у фазі G0 [11].

Для вивчення ефекту хіміопроменевої терапії у світі проведено багато рандомізованих досліджень. Велике британське рандомізоване дослідження MRC OE02 2002 [16] цікаве нам тим, що в групі вивчення (неoad'ювантна хіміотерапія + операція) та контролю (тільки операція) дозволяли включати невелику кількість хворих, які отримали також і передопераційну променевою терапію у відносно невисоких дозах (25–32,5 Гр). Пізніше автори відзначили, що статистично достовірне підвищення частоти R0-резекції спостерігалось саме в групі хіміотерапії, яка поєднувалася з променевим лікуванням, — 60% проти 54%. З огляду на те, що досі ефективність саме хіміопроменевого лікування активно вивчали у багатьох дослідженнях щодо пухлин інших локалізацій (рак легень та шийки матки, пухлини голови й шиї), розробка схем одночасного або послідовного застосування лікарських препаратів та опромінення у хворих на рак стравоходу виявилася своєчасною і цілком логічною. Проте спочатку хіміопроменевою терапію розглядали в основному як метод лікування пацієнтів, які не підлягали хірургічному втручання. Дослідження RTOG 85-01 [17] відоме тим, що його закрили незабаром після ініціації внаслідок виявлення явної і статистично достовірної переваги хіміопроменевого лікування (50,4 Гр, цисплатин 75 мг/м² + 5-флуороурацил 1000 мг/м² у 1–4-й день кожні 4 тиж) перед тільки променевою терапією в радикальних дозах (64 Гр). Медіана виживаності становила 14 міс у групі дослідження проти 9,3 міс — у групі контролю, а 5-річна виживаність досягла 27% проти 0%. Але, незважаючи на знижений ризик розвитку локального рецидиву при проведенні хіміопроменевого лікування, загальний відсоток рецидивів залишався досить високим — 47%. Метою наступного INT 0123 дослідження [18] було визначити, як впливає загальна доза променевої терапії на результати хіміопроменевого лікування. Дослідження також було зупинено раніше, але з іншої причини: смертність під час лікування виявилася значно вищою в групі високодозової променевої терапії, тоді як середня і 2-річна виживаність, а також відсоток локальних рецидивів значно не відрізнялися.

Багато досліджень було ініційовано з метою визначення ефективності комплексного лікування хворих на рак стравоходу, що включає хіміотерапію,

променевою терапію та хірургічне лікування. Наразі опубліковано результати щонайменше 12 рандомізованих досліджень III фази. Вони охоплюють період 20 років. Схеми лікування в них були досить різноманітними. Варіабельність стосувалася і доз променевої терапії (20–50,4 Гр), і варіантів хіміотерапії, і послідовності цих двох видів неoad'ювантної терапії (одночасне їх застосування або послідовне); були наявні деякі відмінності у варіантах хірургічного втручання. Для того щоб все-таки з'ясувати, чи впливає доопераційна хіміопроменевою терапія на виживаність хворих, проведено декілька метааналізів за результатами наявних досліджень. Перші два [19, 20] мали певну схожість у висновках: якщо показники 1- і 2-річної виживаності практично не відрізнялися при використанні передопераційної хіміопроменевої терапії порівняно з лише хірургічним методом, то 3-річні результати вже мали явну і статистично достовірну перевагу комплексного лікування. При цьому автори другого метааналізу 2003 р., в який включено результати лікування 1116 пацієнтів з 9 досліджень, відзначили, що переваги найбільш виражені в тих випадках, коли хіміотерапію та опромінення проводять одночасно, а не послідовно. При цьому відмічено тенденцію до підвищення смертності в період лікування, нехай не підкріплену статистично, однак ігнорувати цей факт не можна. Навіть якщо дослідникам не вдавалося повністю провести передопераційний курс, у групі комплексного лікування відсоток R0-резекції був явно вищим, а у 1/3 хворих (21%) зареєстровано повну резорбцію пухлини. Автори одного з останніх метааналізів V. Gebski та ін. [20], що включав 10 досліджень і 1209 пацієнтів, показали зниження ризику смерті від раку стравоходу в групі неoad'ювантного хіміопроменевого лікування на 19%, що відповідало 12% різниці в 2-річній виживаності. Варто відзначити, що за минулі 2–3 десятиліття вчені випробували і протестували інші комбінації основних методів лікування з приводу цієї пухлини в порівняльних аналізах (ад'ювантна хіміотерапія проти ад'ювантної променевої терапії, передопераційна хіміотерапія проти передопераційного опромінення, неoad'ювантне хіміопроменевою лікування проти неoad'ювантної променевої терапії та ін.), навіть розширені комбінації з включенням гіпертермічного впливу, а також імунотерапії на післяопераційному етапі вивчено в рандомізованих дослідженнях. Без сумніву, фахівці провели колосальну роботу в пошуках найкращої схеми лікування хворих на рак стравоходу.

Незважаючи на те що існує велика кількість різноманітних поглядів на лікування при раку стравоходу, нині

саме комплексна терапія, яка включає неoad'ювантну хіміопроменевою терапію з подальшою радикальною операцією, прийнята багатьма (хоча і не всіма) вченими за стандарт лікування у зв'язку з кращими показниками частоти повної регресії, R0-резекції та локального контролю, що корелює із загальною виживаністю. Неодноразово показано, що підвищення частоти повної регресії покращує віддалені результати лікування і навіть здатне відображати картину можливого майбутнього рецидиву захворювання: у пацієнтів із досягнутою повною відповіддю на проведене лікування частіше відзначають віддалене метастазування, а не локальний рецидив [15]. Переваги неoad'ювантної хіміопроменевої терапії такі: можливість перевести нерезектабельний процес в резектабельний, синергічний ефект двох конкурентних методів лікування, можливість домогтися локального контролю над пухлинним процесом [11]. З метою поліпшення результатів лікування хворих на рак стравоходу розроблено методики комплексної терапії з використанням внутрішньоартеріального та ендолімфатичного введення препаратів.

Так, група авторів з Донецького обласного протипухлинного центру повідомляє про застосування неoad'ювантної терапії при раку грудного відділу стравоходу, яка полягає в променевому лікуванні в дозі 30 Гр на фоні ендолімфатичного введення 5-флуороурацилу як радіомодифікатора 44 пацієнтам. Перший раз 5-флуороурацил вводять у день початку променевої терапії. Потім протягом 5 днів — по 1000 мг. Дворічна виживаність у них становила 58,8% [21]. Для створення максимальної концентрації хіміопрепарату в пухлині стравоходу в Національному інституті раку використовується доопераційна хіміопроменевою терапія із застосуванням внутрішньоартеріального введення цитостатиків (цисплатин 75 мг/м²). Променевою терапію проводять на апараті «Тератрон» за методикою класичного фракціонування дози по 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної вогнищевої дози 30 Гр. Автори повідомляють про застосування цієї методики у 63 пацієнтів. 3-річна виживаність у цій групі хворих становила 51,8% [22].

Хіміотерапевтичні препарати, які застосовують для лікування хворих на рак стравоходу. Велику кількість різноманітних лікарських засобів випробувано в численних дослідженнях лікування при раку стравоходу. Із тих препаратів, які застосовували в монохіміотерапії у більш давніх дослідженнях, можна виділити блеоміцин, мітоміцин, 5-флуороурацил і препарати платини — їхня ефективність не перевищувала 20%. Сучасніший аналог платини — оксалиплатин — не застосовували в монорежимі, але в комбінації з капецитабіном або 5-флуороурацилом

протестували в дослідженнях II–III фази. За даними корейських та японських вчених, капецитабін проявив ефективність у межах 24–36%. Ефективність алкалоїдів віндезину та вінорельбіну становила 15–20%, при цьому застосування останнього супроводжувалося вираженою нейтропенією до 59%.

Були випробувані й препарати групи таксанів у різних комбінаціях; при цьому ефективність лікування коливалася в межах 15–32%, а виражена гематологічна токсичність спостерігалася у 88% хворих (нейтропенія III–IV ступеня).

Інгібітори топоізомерази, етопозид та іринотекан, у монорежимі протестовано в декількох дослідженнях лікування хворих на рак стравоходу. У випадку аденокарциноми та плоскоклітинного раку їхня ефективність була невисокою — від 0 до 19%.

Наразі перевагу надають не монохіміотерапії, а комбінації препаратів. Найпопулярнішу схему, цисплатин + 5-флуороурацил, застосовують найчастіше у зв'язку з високою доступністю, відмінним синергізмом з променевою терапією, ефективністю, як мінімум, у 50% хворих при толерантній токсичності [15].

Із сучасних хіміопрепаратів, які здатні покращити результати хіміопроменевого лікування на передопераційному етапі або як самостійний метод, слід в першу чергу назвати таксани. Так, паклітаксел чинить радіосенсибілізуючу дію на пухлинні клітини, можливо, за рахунок синхронізації їх в радіочутливих G2-/M-фазах клітинного циклу. Л.М. Вайнер повідомляє про застосування паклітакселу в комбінації з цисплатином та 5-флуороурацилом на фоні променевої терапії 30–60 Гр для передопераційного лікування 120 хворих на рак стравоходу. Загальна токсичність такої схеми коливалася від помірної до високої. Схеми з найвищими дозами радіації були найбільш токсичними. Частота повної відповіді становила від 12,5 до 69% [23]. Ефективність таксанів підтверджує позитивне рандомізоване дослідження III фази, опубліковане в «New England Journal of Medicine» в 2012 р. [24]. 368 пацієнтів отримували або радикальне хірургічне лікування в ізольованому варіанті, або хіміопроменевою терапією в неoad'ювантному режимі з подальшою операцією. У групі хіміопроменевого лікування вдалося досягнути R0-резекції у 92% хворих порівняно з 69% — у групі хірургічного втручання. При цьому повну регресію пухлини відмічали в 29% випадків. Медіана виживаності була в 2 рази вищою — 49,4 міс проти 24,0 міс.

Іринотекан, інгібітор топоізомерази I, у монорежимі проявив досить скромну активність у лікуванні при раку стравоходу, але в комбінації з цисплатином ефективність зросла до 50%. До-

клінічні дослідження продемонстрували, що іринотекан є потенційним радіосенсибілізатором [25].

Недостатньо вивчений щодо лікування хворих на рак стравоходу такий відомий препарат, як оксаліплатин. Він, як і вищеперелічені препарати, добре поєднується з опроміненням та має яскраво виражені радіосенсибілізуючі властивості за рахунок здатності викликати грубу деформацію молекули ДНК та блокувати репаративні процеси в клітині. З цілого ряду досліджень з визначення ефективності препарату в поєднанні з променевою терапією у хворих на рак стравоходу інтерес становлять результати робіт з використанням трикомпонентних схем.

Автори мультицентрового дослідження II фази застосували схему FOLFOX на фоні променевої терапії в лікуванні 55 хворих на місцево-поширений рак стравоходу. Об'єктивну відповідь зареєстровано у 59%, а серед тих пацієнтів, яких стало можливо прооперувати, резекція з чистим хірургічним краєм була досягнута у 79% випадків, тоді як частота повних відповідей наближалася до 27%. Ускладнення мали в основному місцевий характер (виражений езофагіт до 25%). Іспанські автори в своєму недавньому аналізі результатів мультицентрового дослідження II фази в неoad'ювантному хіміопроменево-лікуванні хворих на плоскоклітинний рак та аденокарциному стравоходу і шлунка відзначили, що застосування трикомпонентної схеми (оксаліплатин 85 мг/м², цисплатин 55 мг/м² і 5-флуороурацил 3 г/м² у вигляді пролонгованої 96-годинної інфузії) на фоні променевої терапії в дозі 45 Гр сприяло рекордно високим показникам повних відповідей на лікування — 50% у хворих на рак стравоходу, при цьому відсоток R0-резекцій досягав 94%. Однак токсичність була чималою, зафіксовано 1 летальний випадок [26].

Повідомлення щодо застосування таргетної терапії у хворих на рак стравоходу нечисленні; у більшості випадків таргетну терапію комбінують із класичною поліхіміо- та променевою терапією.

Одне з найбільш масштабних досліджень з використання гефітинібу у хворих на рак стравоходу та шлунка включало 70 осіб [27]. У пацієнтів із плоскоклітинним раком стравоходу відзначали обмежений ефект, а у хворих на аденокарциному ефекту не виявлено взагалі [28]. Такі самі результати продемонстрували поодинокі дослідження ерлотинібу. Використання моноклональних антитіл — цетуксимабу — з карбоплатином і паклітакселом на фоні променевої терапії показало 70% відповідь на лікування, яка була визначена клінічно і мала невисоку токсичність. Також було апробовано комбінацію трастузумабу з цисплатином, паклітакселом і променевою терапією. 2-річна

виживаність становила 50% при невисокій токсичності. Застосування бевацизумабу, іринотекану та цисплатину на фоні променевої терапії з неoad'ювантною метою продемонструвало задовільну переносимість без підвищення відсотка ускладнень у післяопераційний період [29].

Наразі вчені зробили перші кроки для виправлення незадовільних результатів лікування хворих на рак стравоходу. Пріоритетною є методика комплексного лікування, що включає доопераційну хіміопроменевою терапією з подальшою радикальною операцією. Розробка нових, патогенетично обґрунтованих препаратів, які базуються на молекулярній біології пухлини та будуть застосовуватися на фоні високотехнологічної променевої терапії, — майбутнє в лікуванні пацієнтів із такою агресивною пухлиною, як рак стравоходу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Koshy M., Esiashvili N., Landry J. et al. (2004) Management modalities in esophageal cancer: combined modality management approaches. *Oncologist*, 9: 147–159.
2. Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Антіпова С.В. та ін. (2009) Вибрані лекції з клінічної онкології. Луганськ: БАТ «Луганська обласна друкарня». 557 с.
3. Ганул В.Л., Киркилевский С.И. (2003) Рак пищевода. Руководство для хирургов и онкологов. Киев: Книга плюс. 199 с.
4. Nygaard K., Hagen S., Hansen H.S. et al. (1992) Preoperative 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.*, 16: 1104–1109.
5. Huang G.J., Gu X.Z., Wang L.J. et al. (1988) Combined preoperative radiation and surgery for esophageal carcinoma. *International Trends in General Thoracic Surgery*. St Louis MO: CV Mosby: 315.
6. Gignoux M., Roussel A., Paillot B. et al. (1987) The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: results of a study of the EORTC. *World J. Surg.*, 11: 426–432.
7. Malthaner R.A., Wong R.K.S., Rumble R.B. et al. (2004) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2: 35–51.
8. Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M. et al. (2005) Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst. Rev.*: CD001799.
9. Иванов С.М. (2008) Химиолучевая терапия рака пищевода. *Практ. онкология*, 9(1): 21–26.
10. Сулейманов Э.А. (2006) Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии по схеме FLEP и хирургического лечения у больных раком грудного отдела пищевода. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*, 17(4): 47–51.
11. Мальцевич В.Т., Жарков В.В., Ильин И.А. (2011) Современные подходы к лечению рака пищевода. *Клініч. анатомія та операт. хірургія*, 10 (4): 87–94.
12. Kelsen D.P., Ginsberg R., Pajak T.F. et al. (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339: 1979–1980.
13. Campbell N.P., Villafior V.M. (2010) Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 16(30): 3793–3803.
14. Malthaner R., Fenlon D. (2003) Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Methodology Review). *The Cochrane Library*, Issue 4 Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.
15. Денгьян Н.В. (2012) Современные терапевтические возможности при раке. *Практ. онкология*, 4: 276–288.
16. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial (2002). *Lancet*, 359: 1727–1733.
17. Herskovic A., Martz K., al Sarraf M. et al. (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N. Engl. J. Med.*, 326: 1593–1598.

18. Fiorica F., DiBona D., Schepis F. et al. (2004) Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*, 53: 925–930.

19. Urschel J.D., Vasan H. (2003) A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am. J. Surg.*, 185: 538–543.

20. GebSKI V., Burmeister B., Smithers B.M. et al. (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, 8: 226–234.

21. Бондар Г.В., Попович А.Ю., Семикоз Н.Г. та ін. (2011) Неоад'ювантна хемопроменева терапія в комбінованому лікуванні раку стравоходу. *Укр. радіол. журн.*, 19(2): 153.

22. Ганул В.Л., Кіркільевський С.І., Фридель Р.І. та ін. (2013) Неоад'ювантна терапія у хворих на рак стравоходу. *Українські медичні вісті*, 10: 76–79.

23. Вайнер Л.М. (2011) Паклитаксел в ліченні рака пищевода. *Здоров'я України*, 1(14): 9.

24. van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B. et al. (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.*, 366: 2074–2084.

25. Ilson D.H., Minsky B.D., Ku G.Y. et al. (2012) Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer*, 118(11): 2820–2827.

26. Pera M., Gallego R., Montagut C. et al. (2012) Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with oxaliplatin, cisplatin, and 5-FU in locally

advanced esophageal and gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 23(3): 664–670.

27. Dragovich T., McCoy S., Fenoglio-Preiser C.M. et al. (2006) Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J. Clin. Oncol.*, 24: 4922–4927.

28. Janmaat M.L., Gallegos-Ruiz M.I., Rodriguez J.A. et al. (2006) Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 24: 1612–1619.

29. Ilson D., Bains M., Rizk N. et al. (2009) Phase II trial of preoperative bevacizumab, irinotecan, cisplatin, and radiation in esophageal adenocarcinoma: preliminary safety analysis. Abstract 79. *Gastrointestinal Cancers Symposium*, Jan. 15–17, San Francisco.

Современные подходы к неоадьювантной терапии больных раком пищевода

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

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Рак пищевода характеризуется высокозлокачественным течением, требует применения комплексного подхода к терапии. На современном этапе для дооперационного лечения по поводу рака пищевода используют лучевую, химио-, таргетную терапию. Применяют внутривенный, внутриартериальный и эндолимфатический пути введения химиопрепаратов. Наиболее эффективной является методика, которая включает неоадьювантную химиолучевую терапию с последующим радикальным хирургическим лечением. Лучевую терапию проводят на линейных и циклических ускорителях, гамма-терапевтических установках. Эффективными химиопрепаратами для лечения больных раком пищевода являются таксаны, имеющие радиосенсибилизирующие свойства. Таргетная терапия является перспективной, но малоизученной и часто сочетается с классической химиотерапией. Разработка новых, патогенетически обоснованных препаратов, которые базируются на молекулярно-биологических особенностях опухоли и будут применяться на фоне высокотехнологичной лучевой терапии, — будущее в дооперационном лечении пациентов с такой агрессивной опухолью, как рак пищевода.

Ключевые слова: рак пищевода, лучевая терапия, химиолучевая терапия, внутриартериальная химиотерапия, неоадьювантная терапия, таргетная терапия.

Modern approaches to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer

S.I. Kirkilevsky, R.I. Frydel, P.S. Krakhmalov, Yu.N. Kondratsky
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Esophageal cancer is characterized by highly malignant disease, which requires a comprehensive approach to its treatment. At the present stage, preoperative treatment for esophageal cancer using radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy. Apply intravenous, intraarterial and endolymphatic routes of administration of chemotherapy. The most effective is a technique that involves neoadjuvant chemoradiotherapy followed by radical surgery. Radiotherapy is performed on linear and circular accelerators, gamma-therapy facilities. The most effective chemotherapy to treat esophageal cancer are taxanes having radiosensitizing properties. Targeted therapy is a promising but little-known and often combined with conventional chemotherapy. Development of new pathogenesis-based drugs based on molecular features of tumor biology and will be applied against the backdrop of high-tech radiation therapy — a future in the preoperative treatment of aggressive tumors such as cancer of the esophagus.

Key words: esophageal cancer, radiation therapy, chemoradiation therapy, intraarterial chemotherapy, neoadjuvant therapy, targeted therapy.