

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА

И.А. Гладиллина<sup>1,2</sup>, М.А. Шабанов<sup>1</sup>, Ф.О. Захидова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1</sup>, В.Е. Жорова<sup>1</sup>, С.М. Иванов<sup>1</sup>, О.Б. Абу-Хайдар<sup>1</sup>, Л.А. Вашакмадзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина, 0152@mail.ru

### Реферат

**Актуальность:** Заболеваемость раком пищевода (РП) неуклонно растет, в связи с чем продолжается поиск наиболее эффективного метода лечения этого заболевания. У большинства больных РП пищевода диагностируется на III–IV стадиях заболевания. В настоящее время стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия. Применение брахитерапии в комплексном лечении больных РП позволяет увеличить дозу в мишени без увеличения риска осложнений, связанных с эскалацией дозы облучения.

**Материал и методы:** В исследование вошло 20 пациентов неоперабельным РП. Всем больным было отказано в хирургическом лечении в связи наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. У 12 (60 %) больных выявлена T<sub>3</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub> G<sub>1-3</sub> стадия, у 8 — T<sub>1-2</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>G<sub>2-3</sub>. Возраст пациентов варьировал от 51 до 89 лет. Исходный соматический статус по шкале ECOG 1 имел место у 5 (25 %) и ECOG 2 — у 15 (75 %) больных. Дисфагия 1-ой степени отмечалась у 5 (25 %) больных, 2-ой степени — у 10 (50 %) и 3–4-ой степени — у 5 (25 %). У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный РП. У большинства больных опухоль локализовалась в средней трети пищевода (70 %). Наибольшая протяженность опухоли составила 10 см и отмечалась только у одного больного. На первом этапе пациентам выполнялась дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на пищевод и регионарные зоны РОД 2 Гр, СОД 46 Гр с одномоментной химиотерапией (ХТ). После стихания лучевых реакций пациентам была проведена брахитерапия (БТ) высокой мощности дозы: РОД 5 Гр, 2 фракции с интервалом 6–7 дней. Доза за курс лечения составила 62,8 Гр (EQD2,  $\alpha/\beta = 10$  Гр).

**Результаты:** Все больные получали поддерживающую терапию и нутритивную поддержку до ХЛТ, в процессе и после лечения. Все больные завершили запланированную радикальную программу лечения. Ни у одного больного не было отмечено гематологической токсичности 3–4-ой степени. Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 12 мес. Эзофагиты 2-ой степени наблюдались у 40 % больных, эзофагиты 1-ой степени — у 60 % больных. Степень эзофагита оценивали по шкале токсичности CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). У всех больных клинические проявления эзофагита купировались с использованием противовоспалительных, обволакивающих и обезболивающих препаратов. У 4 (20 %) больных развилась рубцовая стриктура пищевода и у одного больного сформировался пищеводно-бронхиальный свищ через 3 мес после завершения лечения. Полная регрессия опухоли и регионарных лимфатических узлов отмечена у 2 (10 %) больных, частичная регрессия — у 16 (80 %). У 2 (10 %) пациентов зарегистрирована стабилизация процесса. После завершения лечения у всех больных выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья и эмоционального функционирования.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак пищевода, брахитерапия, одновременная химиолучевая терапия, качество жизни, нутритивный статус

**Для цитирования:** Гладиллина И.А., Шабанов М.А., Захидова Ф.О., Трякин А.А., Малихова О.А., Жорова В.Е., Иванов С.М., Абу-Хайдар О.Б., Вашакмадзе Л.А. Непосредственные результаты одновременной химиолучевой терапии неоперабельных больных плоскоклеточным раком пищевода. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):9-22.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-9-22

## Введение

РП является восьмым по распространенности злокачественным новообразованием в мире и шестой по значимости причиной смерти от рака. Индекс агрессивности при РП, вычисляемый как соотношение умерших к вновь заболевшим, крайне высок и составляет 95 %. Только в 18 % случаев РП на момент постановки диагноза ограничиваются первичной локализацией опухоли. Дистанционные метастазы диагностируются в 40 % случаев, что предвещает значительно худший прогноз. После установления диагноза 70 % больных умирает в течение первого года [1, 2].

Согласно GLOBOCAN, в 2018 г. в мире зарегистрировано 456 тыс. новых случаев РП. РП составляет 3 % среди всех злокачественных новообразований и 14-е место в структуре онкологической заболеваемости. Стандартизованный показатель заболеваемости равен 7,3 на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин женщин 3:1. Возрастной интервал с наибольшей заболеваемостью 55–70 лет. Максимальный уровень заболеваемости РП зарегистрирован в так называемом «азиатском поясе рака пищевода», который простирается от северо-восточного Китая до Ближнего Востока и достигает 100 случаев на 100 тыс. населения. В данных эндемичных регионах плоскоклеточный рак является наиболее частым гистологическим типом опухоли.

Аденокарцинома пищевода является доминирующей гистологической формой рака в ряде развитых стран: в регионах Северной Америки и Западной Европы. Ежегодно в США диагностируется до 13 тыс. новых случаев РП, на долю аденокарциномы приходится 55 %. Показатель заболеваемости аденокарциномой пищевода в 2018 г. во всем мире составил 0,7 случаев на 100 тыс. населения [2, 3].

В 2018 г. в Российской Федерации выявлено 1849 новых случаев РП (прирост 292 случая по сравнению с 2008 г.). В России также существуют эндемичные по РП регионы. Крайне высока распространенность РП (более 150 человек на 100 тыс. население)

в Якутии, среди малочисленных народов Севера и Дальнего Востока [4].

Факторы риска развития плоскоклеточного РП включают низкий социально-экономический статус, потребление табака, алкоголя, горячих напитков и нитрозаминов, дефицит витамина С, витамина Е и фолиевой кислоты. Что касается аденокарциномы пищевода, факторами риска являются пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение и потребление табака. Скрининг РП, вероятно, будет играть важную роль в профилактике и, следовательно, в снижении смертности в будущем. В настоящее время не существует установленных руководств по скринингу плоскоклеточного РП [1, 2].

У большинства больных РП (70 %) диагностируется III–IV стадия заболевания. Только в 30–40 % случаев опухоли пищевода являются потенциально резектабельными.

В настоящее время стандартом лечения неоперабельных больных РП является одновременная химиолучевая терапия (ХЛТ). ЛТ как самостоятельный метод лечения больным РП показана с паллиативной целью или пациентам, имеющим противопоказания к ХТ. Данные выводы были основаны на проспективном рандомизированном исследовании 3 фазы RTOG 85-01. Несмотря на то, что СОД дистанционной ЛТ в монорежиме была выше, чем при химиолучевом лечении, были выявлены значимые различия результатов лечения в пользу ХЛТ. После ХЛТ пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 26 %. После самостоятельной ЛТ больные не переживают 5-летний срок [5].

С целью улучшения результатов самостоятельной ХЛТ были инициированы исследования по эскалации дозы ЛТ. В рандомизированное мультицентровое исследование III фазы INT 0123 RTOG 94-05 вошло 236 больных местнораспространенным РП. Всем больным проводилась дистанционная ЛТ. Больные стратифицированы на 2 группы в зависимости от подведенной СОД: 64,8 Гр и 50,4 Гр. Режимы ХТ идентичны: цисплатин+5-фторурацил. У больных с эскалацией дозы ЛТ отмечено драматическое увеличение частоты позд-

них лучевых повреждений 3–4 ст. до 45 %, которые привели к летальным исходам 11 больных. Не получено достоверной разницы в показателях ОВ у больных в зависимости от подведенной СОД. Двухлетняя ОВ после ЛТ с эскалацией дозы составила 31 %, после стандартной дозы — 40 % [6].

Таким образом, возможности улучшения локального контроля опухоли с помощью подведения высокой очаговой дозы дистанционной ЛТ привели к высокой частоте тяжелых постлучевых повреждений пищевода и критических органов, находящихся в непосредственной близости от пищевода.

Внутрипросветная ЛТ (брахитерапия, БТ) больным РП с использованием источников высокой мощности дозы имеет преимущества по сравнению с дистанционным бустом: нивелирует смещение мишени, уменьшает дозовую нагрузку на смежные органы и ткани, снижая риск тяжелых постлучевых повреждений нормальных органов и тканей, обеспечивает максимально быстрое и точное подведение дозы к опухоли, значительно дешевле и доступнее других высокоточных методов локального воздействия, таких как томотерапия и протонная терапия.

Основываясь на имеющихся клинических данных, следует констатировать, что до сих пор не существует четкого стандарта лечения, позволяющего оптимально взвесить вклад доз БТ и дистанционной ЛТ. Таким образом, разработка и совершенствование комбинированного применения сочетанной ЛТ и ХТ являются актуальными и перспективными направлениями в лечении больных неоперабельным РП.

## Материал и методы

В исследование включено 20 больных неоперабельным РП. Медиана возраста составила 65 лет. Возрастной диапазон от 51 до 89 лет. Среди больных преобладали мужчины. Соотношение мужчин и женщин составило 3:2. У всех пациентов выявлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Плоскоклеточный

РП высокой степени дифференцировки диагностирован у 3 (15 %) больных, умеренной — у 10 (50 %) и низкой — у 7 (35 %), рис. 1–3. У большинства больных опухоль локализовалась в средней трети пищевода ( $n = 14$ , 70 %), реже в верхней ( $n = 2$ , 10 %) и нижней ( $n = 4$ , 20 %). Протяженность опухоли до 5 см отмечена у 11 (55 %) больных. У 8 (40 %) больных протяженность опухолевого поражения пищевода составила от 5 до 10 см. У одного больного (5 %) протяженность опухоли составила более 10 см. Метастазы в регионарных лимфатических узлах диагностированы у большинства больных ( $n = 14$ , 70 %). У 12 (60 %) больных выявлена  $T_3N_{1-3}M_0 G_{1-3}$  стадия, у 8 —  $T_{1-2}N_{0-1}M_0G_{2-3}$ .

С целью оценки распространенности процесса и определения оптимальной тактики лечения всем больным проводили комплексное обследование, включающее эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, эндосонографию (эндо-УЗИ), бронхоскопию, КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ -ФДГ.

Эндо-УЗИ позволила оценить глубину инвазии опухоли в стенку пищевода (символ Т) и состояние регионарных лимфоколлекторов (символ N), рис. 4. ПЭТ/КТ с  $^{18}F$ -фтордезоксиглюкозой выполнена всем больным с целью оценки распространенности процесса, мониторинга ответа на терапию, а также для планирования ЛТ.

Всем больным проведена лучевая терапия в радикальных дозах. На первом этапе проводили дистанционную ЛТ с использованием технологии модулированной интенсивности под контролем визуализации (IGRT) на основе объемного дозиметрического планирования. Режим фракционирования классический: РОД 2 Гр, СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Одновременно с ЛТ проводили еженедельную химиотерапию. Применяли следующие режимы химиотерапии: паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC2, паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + цисплатин 25 мг/м<sup>2</sup>, паклитаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC5. На втором этапе после элиминации мукозита выполняли внутрипросветную БТ на шланговом аппарате

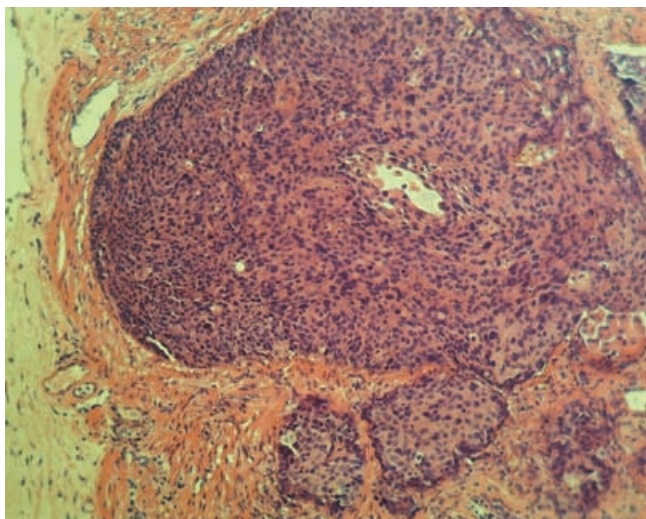


Рис. 1. Низкодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: ороговение выражено слабо, обилие митозов, выраженный клеточный полиморфизм (G1). Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$

Fig. 1. Low-grade esophageal squamous cancer (G1)

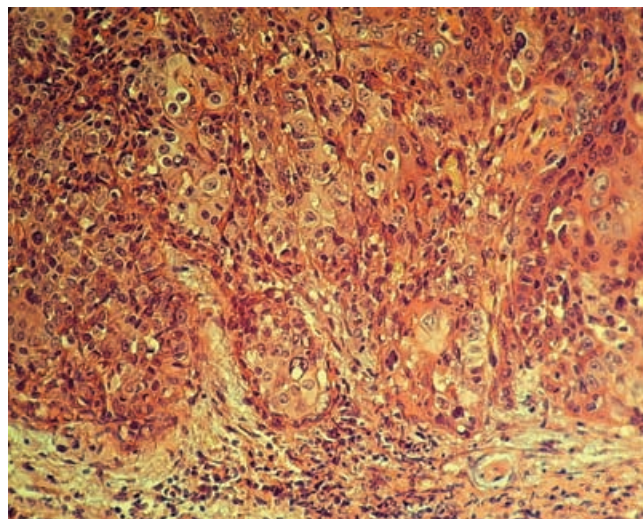


Рис. 2. Умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: единичные роговые жемчужины, умеренное число митозов, умеренный полиморфизм клеточных элементов (G2). Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$

Fig. 2. Esophageal squamous cancer (G2)

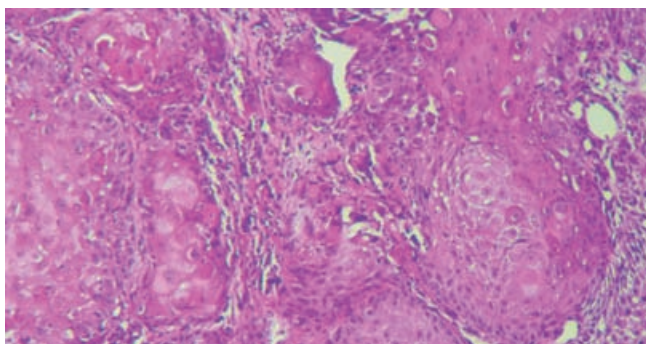


Рис. 3. Высокодифференцированный плоскоклеточный рак пищевода: многочисленные эпителиальные жемчужины, единичные митозы, минимальный клеточный полиморфизм (G3). Окраска гематоксилином и эозином  $\times 200$

Fig. 3. High-grade esophageal squamous cancer (G3)

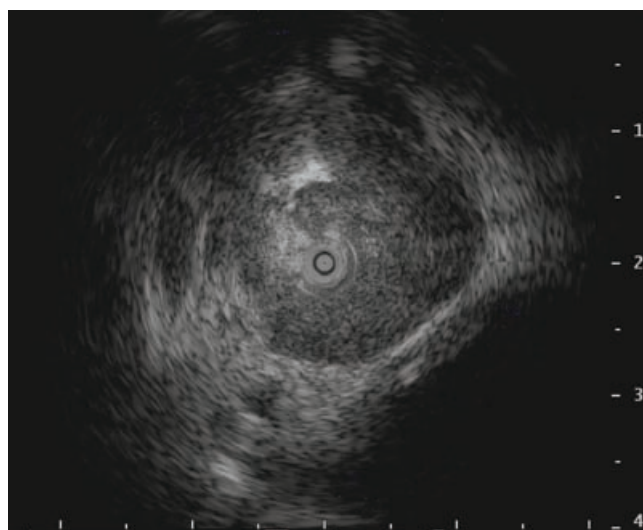


Рис. 4. ЭндоУЗИ опухоли пищевода (uT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>)

Fig. 4. EndoUltrasound of tumor of the esophagus (uT<sub>3</sub>N<sub>1</sub>)

MicroSelectron HDR с РОД 5 Гр, 2 фракция-ми с интервалом 6–7 дней. Доза за курс лечения составила 62,8 Гр (EQD2,  $\alpha/\beta = 10$  Гр).

С целью лучшей визуализации опухоли и оптимального выбора целевого объема облучения всем больным под эндоскопическим контролем устанавливали рентгено-контрастные навигационные клипсы на

проксимальную и дистальную границы опухоли с последующим выполнением КТ органов грудной клетки на КТ-симуляторе с применением фиксирующих приспособлений. Одним из наиболее важных этапов планирования лучевого лечения РП является точная визуализация размеров и протяженности первичной опухоли. Этот

принципиальный момент позволяет в дальнейшем более тщательно спланировать объемы облучения при дистанционной и контактной ЛТ. При выполнении КТ органов грудной полости не всегда возможно достоверное разграничение измененной стенки пищевода опухолью и неизменной ее частью.

Перед началом сканирования выбирали референсную и опорные точки, которые маркировали рентгеноконтрастными метками. Проводили сканирование выбранного объема облучения с шагом 2,5 см. После совмещения КТ-симуляционных изображений, диагностических КТ-изображений органов грудной клетки и ПЭТ/КТ (функция fusion) выполняли оконтуривание целевых объемов и органов риска на основе атласа и руководств по оконтуриванию РП RTOG.

Планирование программы ЛТ проводили с учетом параметров облучения: вид и энергия пучка излучения, размеры, направления и количество пучков, относительная доза, приходящаяся на каждый пучок. После составления медицинским физиком плана облучения выбирали оптимальный план лечения, который соответствовал предписанным дозам на целевые объемы и критические органы согласно практическому руководству для врачей и специалистов (QUANTEC, Quantitative analysis of Normal tissue effects in the clinic, 2015 г.).

Дистанционную ЛТ осуществляли по технологии модуляции интенсивности пучка под контролем рентгеновской визуализации (IGRT) на линейных ускорителях высоких энергий компании Varian (рис. 5). Все больные завершили данный этап лечения.

После стихания лучевой реакции и контрольного эндоскопического исследования больным проводился 2-ой этап ЛТ — внутрипросветная БТ с РОД 5 Гр, 2 фракции с интервалом 7 дней, СОД 10 Гр. В объём облучения включали опухоль пищевода +2 см в кранио-каудальном направлениях (CTV = GTV+2 см).

Планирование БТ выполняли в 3D режиме. Расчет дозы от аппликаторов выполняли на 10 мм от центральной оси

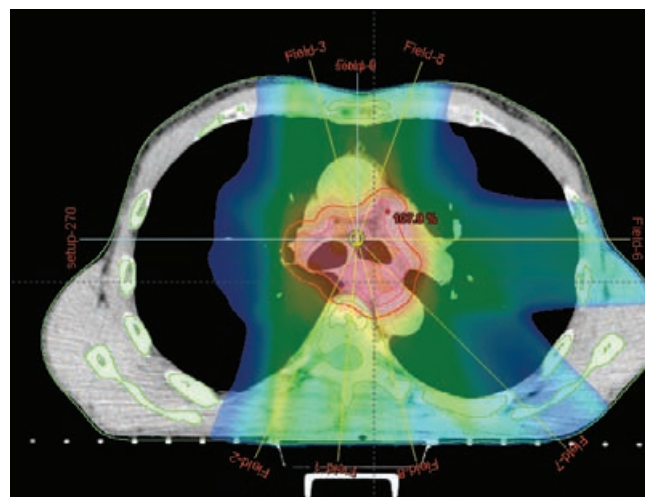


Рис. 5. Планирование лучевой терапии по технологии модуляции интенсивности пучка

Fig. 5. Intensive modulated radiation therapy (IMRT)

источника. Сеанс БТ пищевода осуществляли в специальном каньоне на аппарате MicroSelectron HDR с возможностью последовательного автоматического введения источников излучения высокой мощности дозы ( $^{192}\text{Ir}$ ), дистанционного управления (remote afterloading) и системой видеонаблюдения за пациентом.

## Результаты

Все больные, включенные в исследование, имели тяжелые сопутствующие заболевания до диагностирования РП. Всем больным было отказано в хирургическом лечении в связи с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности, связанным с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний. Тяжелая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь высокого риска, клапанные пороки, аритмии) наблюдалась у 12 (60 %) больных. У 8 (40 %) больных отмечалась хроническая патология верхних дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмосклероз). Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG. Статус ECOG

1 констатирован у 5 больных (25 %), ECOG 2 — у 15 (75 %) больных.

Известно, что эффективность лечения зависит от общего состояния больных РП и сопутствующей патологии. Определение исходной оценки сердечно-сосудистых и пульмональных факторов риска позволяет спланировать индивидуальную сопроводительную терапию больным и осуществить правильную интерпретацию последующих результатов во время регулярного мониторинга в процессе лечения и после его завершения.

Все больные были консультированы кардиологом, терапевтом и обследованы по протоколу, включавшему комплексный клиничко-анамнестический и инструментальный мониторинг с анализом жалоб. Комплексное обследование включало: мониторинг АД, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания. Выполнялись диагностические исследования: электрокардиография, холтеровское мониторирование сердца, спирометрия, эхокардиография, клинический и биохимический анализы крови, сердечные биомаркеры (тропонины). Всем больным на индивидуальном уровне до ХЛТ была назначена сопроводительная терапия. Все пациенты находились под наблюдением кардиолога и терапевта в течение лечения и после завершения. В ходе проведения наблюдения удалось оптимизировать назначенную сопроводительную терапию и завершить запланированную радикальную программу лечения всем больным.

С целью снижения токсичности в программе ХЛТ мы применяли редуцированные дозы химиопрепаратов. Для снижения лучевой нагрузки в сердце и легких больным выполнялась конформная ЛТ по технологии модуляции, которая позволила подвести среднюю дозу на сердце менее 9 Гр и на легкие — менее 16 Гр. Индивидуальный подход при обследовании, оптимизация схемы корригирующей терапии, ХЛТ, применение современных технологий ЛТ позволили завершить радикальное лечение всем больным, вошедшим в исследование, без признаков декомпенса-

ции сопутствующих заболеваний в течение и после завершения ХЛТ.

Всем больным до ХЛТ проводилась оценка нутритивного статуса. Дисфагия наблюдалась у 80 % больных. Из них дисфагия 1-ой степени диагностирована у 4 (25 %) больных, 2-ой степени — у 8 (50 %) и 3-4-ой степени — у 4 (25 %). Дисфагия приводила к отсутствию возможности адекватного естественного питания, снижению массы тела и нутритивного статуса. Оценка нутритивного статуса рассчитывалась по шкале NRS-2002, разработанной Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма для оценки наличия или риска развития нутритивной недостаточности. Согласно шкале NRS-2002, потеря массы тела более 5 % за последние 3 мес или потребление пищи в объеме 50–75 % от нормальной в предшествующую неделю соответствовала 1 баллу. Потеря массы тела более 5 % за последние 2 мес или индекс массы тела 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 25–60 % от нормальной в предшествующую неделю соответствовала 2 баллам. Потеря массы тела более 5 % за последний 1 мес (более 15 % за 3 мес) или индекса массы тела менее 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объеме 0–25 % от нормальной потребности в предшествующую неделю соответствовала 3 баллам. У 20 % больных нутритивный статус соответствовал 2 баллам. У 80 % сумма баллов была равна 3, что подтверждало наличие нутритивной недостаточности.

Степень выраженности нутритивной недостаточности рассчитывали с учетом индекса массы тела, уровня сывороточного альбумина и белка в крови. К легкой степени нутритивной недостаточности относили больных, имеющих индекс массы тела 19–17,5 кг/м<sup>2</sup>, общий белок 65–55 г/л, альбумин 35–30 г/л; к средней степени: индекс массы тела 17,5–15,5 кг/м<sup>2</sup>, общий белок 55–50 г/л, альбумин 30–25 г/л; к тяжелой: индекс массы тела менее 50 кг/м<sup>2</sup>, общий белок менее 50 г/л, альбумин менее 25 г/л. У 11 (55 %) больных отмечалась средняя (6–30 %) и тяжелая (5–25 %) степень нутритивной недостаточности. Только у 5 (25 %)

больных диагностирована легкая степень нутритивной недостаточности. У 4 (20 %) больных изменений со стороны нутритивного статуса выявлено не было.

С целью улучшения результатов лечения, снижения количества осложнений, повышения переносимости противоопухолевой терапии, защиты от прогрессирующей потери массы тела и повышения качества жизни всем больным с наличием исходной нутритивной недостаточности до ХЛТ проводилась коррекция нутритивного статуса. Нутритивная поддержка выполнялась от 1 до 2 нед с использованием готовых питательных смесей для энтерального питания с высоким содержанием белка и энергии в качестве дополнения к основному питанию. Четырём больным специализированное питание выполнялось через стому и 12 больным проводился пероральный прием питательных смесей. Необходимый для больных суточный объем калорий определяли из расчета 30 ккал на 1 кг веса. Ранняя нутритивная поддержка привела к стабильной массе тела у 75 % больных, к увеличению массы тела — у 25 %, к нормализации показателей сывороточного альбумина — у 87,5 % больных. Скрининг и мониторинг недостаточности питания также проводился всем больным на протяжении всего времени лечения и после завершения.

Все больные после подготовительного этапа с помощью нутритивной поддержки ХЛТ и БТ переносили удовлетворительно. Побочные эффекты ХТ и ЛТ оценивались в соответствии со шкалой токсичности СТСАЕ v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Оценка лучевых реакций оценивалась еженедельно во время облучения. Перерывов в лечении, связанных с острой токсичностью, отмечено не было. Гематологической и негематологической токсичности 3–4-ой степени не наблюдалось ни у одного больного. Запланированная ХЛТ с последующей эскалацией дозы методом БТ завершена в полном объеме всем больным.

Оценка эффекта лечения проводилась с использованием клинического обследования, эзофагогастроуденоскопии с биопсией по показаниям, КТ органов

грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 12 мес. Эзофагиты 2-ой степени по шкале токсичности СТСАЕ v4.0 наблюдались у 40 % больных (рис. 6), эзофагиты 1-ой степени — у 60 % больных (рис. 7). У всех больных клинические проявления эзофагита купировались с использованием противовоспалительных, обволакивающих и обезболивающих препаратов. У 4 (20 %) больных развилась рубцовая стриктура пищевода и у одного больного сформировался пищеводно-бронхиальный свищ через 3 мес после завершения лечения.

Полная регрессия опухоли и регионарных лимфатических узлов отмечена у 2 (10 %) больных, частичная регрессия — у 16 (80 %). У 2 (10 %) пациентов зарегистрирована стабилизация процесса.

Помимо достижения локального контроля опухоли, одним из важных критериев эффективности лечения больных РП является улучшение качества жизни. Для оценки качества жизни больных применяли унифицированный опросник качества жизни больных с онкологическими заболеваниями EORTC QLQ-C30 ver. 3.0 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life). Опросник EORTC QLQ-C30 состоит из 30 вопросов, ответы на которые формируют 1 глобальную шкалу качества жизни, 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, социальное, когнитивное функционирование), 3 симптомные шкалы (боль, тошнота/рвота, утомляемость) и 5 отдельных пунктов (потеря аппетита, запор, диарея, одышка, бессонница). Каждый пункт имеет «ценность» от 0 до 100, при этом большее значение соответствует лучшему качеству жизни и/или уровню функционирования. Для оценки качества жизни больных наряду со шкалой-опросником для онкологических пациентов применялась шкала QLQ-OES24, разработанная для оценки наиболее важных симптомов при РП. Анкета QLQ-OES24 учитывает такие важные вопросы, как дисфагия, нарушение



Рис. 6. Эзофагит 1 ст.

Эзофагогастродуоденоскопия (осмотр в белом свете). Гиперемия слизистой оболочки пищевода с расширенными сосудами

Fig. 6. Esophagitis 1<sup>st</sup> stage.

Esophagogastroduodenoscopy (white light examination). Hyperemia of the esophageal mucosa with dilated vessels

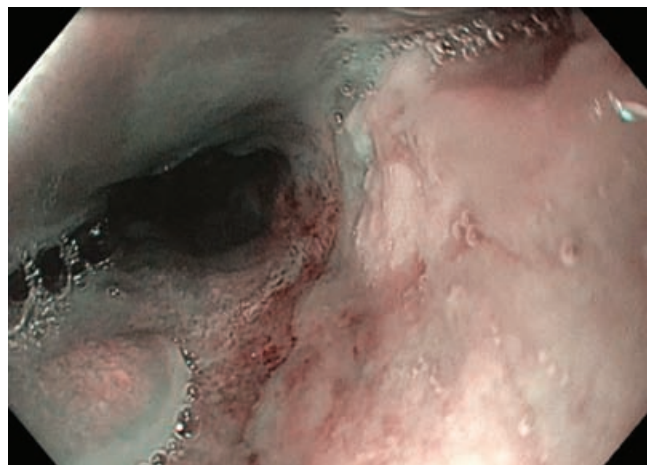


Рис. 7. Эзофагит 2 ст.

Эзофагогастродуоденоскопия (осмотр в узкоспектральном режиме). Гиперемия слизистой оболочки пищевода с расширенными сосудами и эрозиями, обозначенными стрелкой

Fig. 7. Esophagitis 2<sup>nd</sup> stage.

Esophagogastroduodenoscopy (NBI). Hyperemia of the esophageal mucosa with dilated vessels and erosions (white narrow)

глотания, питание, рефлюкс, боль и беспокойство. Оценку качества жизни больных осуществляли до лечения и через 3 мес после ее завершения. После завершения лечения по данным опросника QLQ-C30 выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья (+22,2) и эмоционального функционирования (+10,3). При оценке качества жизни по анкете QLQ-OES24 наиболее важными факторами, свидетельствующим об улучшении качества жизни больных, стало купирование дисфагии (70 %), улучшение питания (55 %), набор массы тела (25 %).

## Обсуждение

РП имеет один из самых высоких индексов агрессивности, равный 95 %. У большинства больных РП (70 %) диагностируется III–IV стадия заболевания. Средний возраст заболевших РП составляет 68,8 лет, а число заболевших в возрасте старше 70 лет — 38,2 % [4]. У больных РП старше 60 лет риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает на 65 %, особенно при наличии других факторов риска.

Основным методом лечения больных РП является хирургическое лечение. Больным с местнораспространенным процессом, а также локализованным раком высокого риска локорегионарного рецидива хирургическое лечение проводится после неoadьювантной ХЛТ. Больные РП, имеющие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, относятся к группе высокого риска послеоперационных осложнений и летальности и поэтому не подлежат хирургическому методу лечения.

Альтернативным методом лечения больных неоперабельным РП пищевода является одновременная ХЛТ: дистанционная ЛТ СОД 50,4 Гр и химиотерапия. Эскалация дозы с помощью дистанционной ЛТ для улучшения локального контроля опухоли приводила к увеличению частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей, критических органов и летальных исходов [6]. БТ высокой мощности дозы — это простой и недорогой метод конформной ЛТ в контексте увеличения дозы на опухоль, который позволяет увеличивать дозу в целевом объеме, защищая при этом смежные нормальные ткани и критические органы. Роль БТ после ХЛТ РП остается неясной.



Во многих онкологических центрах БТ выполняется с паллиативной целью для купирования дисфагии. БТ, по мнению многих исследователей, является лучшей опцией устранения дисфагии по сравнению с установкой стента. После БТ отмечается долгосрочное купирование дисфагии, наблюдается меньшее число осложнений по сравнению со стентированием пищевода. С паллиативной целью БТ также может применяться у больных РП с отдаленными метастазами, неоперабельным локальным рецидивом после дистанционной ЛТ.

В соответствии с рекомендациями Американского общества брахитерапевтов (ABS) БТ высокой мощности в режиме монотерапии по радикальной программе может применяться больным с локализованным РП [7].

Использование БТ высокой мощности дозы в качестве буста после дистанционной ЛТ на пищевод и регионарные зоны с СОД 46–50 Гр было оценено в ряде клинических исследований (табл. 1) [8–15]. В исследованиях представлен значительный разброс в величинах РОД и СОД при проведении дистанционной ЛТ и БТ.

Опубликованное исследование Okawa et al [12] продемонстрировало преимущество локального облучения опухоли с помощью внутрисветной ЛТ СОД 10 Гр после ДЛТ с СОД 60 Гр по сравнению с ДЛТ с СОД 60 Гр при опухолях пищевода протяженностью менее 5 см. Пятилетняя опухолево-специфическая выживаемость была в два раза выше и составила 64 % в экспериментальной группе по сравнению с 31,5 % в контрольной группе ( $p = 0,025$ ). Следует отметить, что это улучшение выживаемости не сопровождалось увеличением токсичности, связанной с лечением. Пятилетняя общая кумулятивная выживаемость во всей группе больных составила 20,3 % [12].

Другое исследование, опубликованное в 2000 г., показало небезопасное подведение высоких доз к опухоли методом БТ высокой мощности дозы с РОД 5 Гр, СОД 15 Гр после дистанционной терапии с РОД 2 Гр, СОД 50 Гр одновременно с ХТ цисплатином и 5-фторурацилом. Отмечена высокая частота поздних лучевых повреждений пищевода 4-ой степени, достигающая 24 %, приводящая к летальным исходам [10].

Результаты проспективного исследования Tudu R. продемонстрировали высокую

Таблица 1

## Результаты сочетанной ЛТ

## Results of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy

Исследования	n	СОД при ДЛТ, Гр	Доза БТ, Гр	Локальный контроль, %	ОВ, %
Mujis et al.	62	60	12 (2 фр.)	45 (3 года)	11 (5 лет)
Murakami et al. (2011) [9]	87	50–61	10 (4–5 фр.)	49–75 (5 лет)	31–84 (5 лет)
Tamaki et al. (2011) [11]	54	56–60	10 (2 фр.) 9 (3 фр.)	79 (5 лет)	61 (5 лет)
Gaspar et al. (2000) [10]	49	50	10–15 (2–3 фр.)		49 (1 год)
Yorozu et al. (1999)	169	40–61	8–24 (2–4 фр.)	40–80 (2 года)	20–70 (2 года)
Okawa et al.; phase III trial (1999) [12]	103	60	10 (2 фр.)		20 (5 лет)
Kumar et al. (1993) [13]	75	40–55	8–10 10–12 12–15	38 (1 год)	39 (1 год)

Примечания: ДЛТ — дистанционная ЛТ (external beam radiotherapy); БТ — брахитерапия (brachytherapy); ОВ — общая выживаемость (overall survival)

частоту локального контроля опухоли у больных местнораспространенным РП с применением брахибуста высокой мощностью дозы 10 Гр за 2 фракции после химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия проводилась РОД 2 Гр, СОД 44 Гр одновременно с химиотерапией препаратами цисплатин + капецитабин. Частота ответа опухоли при медиане наблюдения 10 мес составила 89,2 %. Острая гематологическая токсичность 3-ей степени отмечена у 21,4 % больных. Эзофагиты 1–2-ой степени наблюдались у 49,9 % больных [16].

В нашем исследовании при медиане наблюдения за больными 12 мес частота ответа опухоли (полная+частичная регрессия опухоли) достигнута у 90 % больных. Острая гематологическая и негематологическая токсичность 3–4-ой степени не выявлена ни у одного пациента. Эзофагиты 1-ой и 2-ой степени отмечались у 60 % и 40 % больных соответственно.

Частота сердечно-сосудистых и бронхопульмональных заболеваний заметно увеличивается у больных старше 60 лет. Наличие тяжелой сопутствующей патологии у больных РП усугубляет течение и прогноз основного заболевания.

В нашем исследовании медиана возраста больных РП составила 65 лет. Все больные имели тяжелую сердечно-сосудистую и бронхопульмональную сопутствующую патологию, в связи с чем всем больным было отказано в хирургическом лечении. Представление о взаимосвязи прогноза больных РП с тяжелой сопутствующей патологией позволяет разработать оптимальное лечение, улучшить результаты лечения и качества жизни больных.

Единственным методом лечения данных больных является ХЛТ, которая может привести к повышению риска смерти от сопутствующих заболеваний. Риск смерти от сердечных заболеваний у больных РП после ЛТ оценили Frandsen J. et al [17]. Исследователи проанализировали данные 40 778 больных РП, зарегистрированных в базе данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). База данных SEER позволила идентифицировать пациентов, которым хирургическое вмешательство не выполнялось

из-за сопутствующих заболеваний. Авторы выявили повышенный риск смерти от сердечных заболеваний у больных с сопутствующими заболеваниями, которым проводилась ЛТ [17]. Для клиницистов данная информация важна, так как скрининг и лечение больных с потенциальными факторами сердечного риска должны проводиться в течение и после ЛТ, чтобы снизить риск смерти от сердечных заболеваний. Все пациенты в нашем исследовании находились под наблюдением кардиолога и терапевта в течение лечения и после завершения. В ходе проведения наблюдения удалось оптимизировать назначенную сопроводительную терапию больным и завершить запланированную радикальную программу лечения всем больным.

Результаты многих исследований указывают на важность минимизации дозы на сердце при планировании ЛТ больным РП. Текущие знания о параметрах дозы / объема, которые наилучшим образом ограничивают кардиальную токсичность, основаны на сериях с ограниченным числом пациентов, на моделях и на опыте лечения других злокачественных новообразований. Протоколы ХЛТ больных РП рекомендуют ограничивать среднюю дозу на сердце менее 27 Гр и на легкие — менее 20 Гр. [17]. В нашем исследовании мы применяли дистанционную ЛТ по технологии IGRT, которая позволила минимизировать среднюю дозу на сердце до 9,2 Гр, а на лёгкие до 16 Гр. При медиане наблюдения за больными 12 мес постлучевых повреждений сердца не выявлено. Этот срок достаточен для оценки риска коронарного события, поскольку значительное увеличение риска смерти от сердечных заболеваний диагностируется в течение первого года после завершения ЛТ. Этот результат оказался значимым на основании проведенного многофакторного анализа по оценке риска от сердечных заболеваний у больных РП после ЛТ [17]. Аналогичная временная шкала была продемонстрирована Darby et al, которые показали увеличение на 16,3 % риска серьезного коронарного события от 0 до 4 лет после ЛТ больных раком молочной железы [18]. При лимфоме Ходжкина исследования также показали

раннее повышение риска сердечных заболеваний после ЛТ [19, 20].

Достоверно доказано, что из-за снижения массы тела у больных РП ухудшается прогноз заболевания и снижается выживаемость. Ранний скрининг на недостаточность питания важен для улучшения результатов лечения больных РП. При диагностике РП происходят изменения углеводного, липидного и белкового обмена в результате системного действия опухоли и алиментарной недостаточности, связанной с дисфагией. Провоспалительные цитокины, продуцируемые опухолью, нарушают метаболизм в организме, вызывая потерю веса, снижение индекса массы тела, усталость, депрессию и снижение физической активности. Проведенные исследования показывают, что потеря веса и снижение индекса массы тела до начала лечения наблюдается у 74 % больных РП [21]. В нашем исследовании потеря веса и снижение индекса массы тела до начала лечения отмечалась у 80 % больных.

Доказано, что повышенный расход энергии в состоянии покоя выше при РП, раке желудка, поджелудочной железы и легких по сравнению с другими злокачественными новообразованиями, что происходит из-за гиперметаболизма, приводящего к отрицательному азотистому балансу. Чтобы поддерживать вес и предотвратить прогрессирование нутритивной недостаточности, у больных РП потребление пищи должно соответствовать энергетическим потребностям. Нутритивная поддержка в дополнение к основному питанию, проводимая на ранних этапах диагностики, на всех этапах лечения и после завершения помогают ограничить недоедание и потерю веса больным РП. В нашем исследовании введение нутритивной поддержки привело к стабильной массе тела у 75 % больных, к увеличению массы тела у 25 %, к нормализации показателей сывороточного альбумина у 87,5 % больных.

Важнейшим условием эффективности лечения онкологических больных является восстановление или сохранение качества жизни. Для определения качества жизни используется наиболее чувствительный для

онкологических больных опросник EORTC QLQ-C30 и специфичные анкеты для каждой локализации отдельно, и в частности для РП применяется анкета QLQ-OES24. По данным исследователей, дисфагия, боль, снижение аппетита и эмоциональное состояние являлись доминирующими факторами риска ухудшения качества жизни больных РП [22]. Мы не встретили работ по оценке динамики качества жизни больных РП после одновременной ХЛТ.

В нашем исследовании по данным опросника QLQ-C30 доминирующими факторами, влияющими на качество жизни больных, явилось общее состояние здоровья и эмоционального функционирования. После завершения лечения выявлена положительная динамика со стороны общего состояния здоровья (+22,2) и эмоционального функционирования (+10,3). При оценке качества жизни по анкете QLQ-OES24 наиболее важными факторами, свидетельствующим об улучшении качества жизни больных после завершения лечения, стало купирование дисфагии (70 %), улучшение питания (55 %), увеличение массы тела (25 %).

Таким образом, одновременная ХЛТ с эскалацией дозы методом БТ высокой мощности дозы является эффективным методом лечения больных неоперабельным РП. Преимущество выполнения брахибуста на опухоль заключается в возможности концентрации максимальных доз облучения непосредственно в мишени при минимизации воздействия на критические органы и ткани. Применение брахибуста после ХЛТ является возможным вариантом получения более высокой дозы в мишени для улучшения локального контроля опухоли и приемлемых осложнений. При проведении ХЛТ важно оценить общее состояние больных, нутритивный статус, наличие сопутствующих заболеваний с целью дополнения сопроводительной терапии и нутритивной поддержки больным РП к радикальной программе лечения. Данный подход позволяет завершить радикальный курс лечения при высоких цифрах локального контроля опухоли с минимальным числом осложнений и повышением качества жизни.

## Список литературы

1. Then EO, Lopez M, Saleem S, et al. Esophageal Cancer: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. *World J Oncol*. 2020 Apr; 11(2):55-64. Published online 2020 Mar 29. DOI: 10.14740/wjon1254.
2. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factor. *Review Clin J Gastroenterol*. 2020 Dec;13(6):1010-21. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917. DOI: 10.1002/ijc.25516.
4. Клинические рекомендации «Рак пищевода». Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. 2018. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под редакцией Каприн АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО. Москва. 2020. 239 с. [Clinical guidelines Esophageal cancer. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Clinical Oncology, 2018. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shahzadov AO. Moscow. 2020. 239 p. (In Russian)].
5. Cooper JS, Guo MD, 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*. 1999 May 5; 281(17):1623-7. DOI: 10.1001/jama.281.17.1623.
6. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RG, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1167-74. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1167
7. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, Mantravadi R, Speiser B. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. *Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:127-132. doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00231-9.
8. Lettmaier S, Strnad V. Intraluminal brachytherapy in oesophageal cancer: defining its role and introducing the technique. *J Contemp Brachytherapy*. 2014 Jun; 6(2):236-41. Published online 2014 Jun 28. DOI: 10.5114/jcb.2014.43780.
9. Murakami Y, Nagata Y, Nishibuchi I, et al. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012; 17:263-71. DOI: 10.1007/s10147-011-0285-4.
10. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. *Cancer*. 2000;88:988-95. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000301\)88:5<988::AID-CNCR7>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000301)88:5<988::AID-CNCR7>3.0.CO;2-U).
11. Tamaki T, Ishikawa H, Takahashi T, et al. Comparison of efficacy and safety of low-dose-rate vs. high-dose-rate intraluminal brachytherapy boost in patients with superficial esophageal cancer. *Brachytherapy*. 2012;11:130-6. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.05.008.
12. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, et al. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. *Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:623-8. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00253-9.
13. Kumar MU, Swamy K, Supe SS, et al. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:1069-72. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90525-z.
15. Moni J, Nori D. The pitfalls and complications of radiation therapy for esophageal carcinoma. *Chest Surg Clin N Am*. 1994;7:565-85.
16. Tudu R. A prospective comparative study between concurrent chemoradiation with brachytherapy boost with concurrent chemoradiation alone in locally advanced cancer esophagus. *South Asian J Cancer*. 2020 Jan-Mar; 9(1):20-2. DOI: 10.4103/sajc.sajc\_63\_19.
17. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *JCO*. 2015; 6(5):516-22. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.040.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98. 10.1056/NEJMoa1209825.
19. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2003;21:3431-9.23. DOI:10.1200/JCO.2003.07.131.
20. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:206-14. DOI: 10.1093/jnci/djk029.
21. Furuta M, Yokota T, Tsushima T, Todaka A. Comparison of enteral nutrition with total parenteral nutrition for patients with locally advanced unresectable esophageal cancer harboring

- dysphagia in definitive chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;1-9 DOI: 10.1093/jjco/hyz089.
22. Fayers P, Bottomley A EORTC Quality of Life Group; Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl 4):125-33. DOI: 10.1016/s0959-8049(01)00448-8.
23. Klimas AS. Quality of life of patients with cancer of the esophagus and cardioesophageal cancer. *Biomed Biosoc Anthropol.* 2018;(31):18-28. DOI: 10.31393/bba31-2018-03.

#### Вклад авторов

И.А. Гладиллина: первичные осмотры и опрос пациентов, включенных в исследование, проведение сеансов лучевой терапии и брахитерапии, разработка дизайна исследования, участие в онкологических консилиумах, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

М.А. Шабанов: исследование биоптатов ткани опухоли, написание патологоанатомических заключений пациентам, включенным в исследование.

Ф.О. Захидова: первичные осмотры и опрос пациентов, включенных в исследование, проведение сеансов лучевой терапии и брахитерапии, участие в онкологических консилиумах.

О.А. Малихова: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики лечения, проведение первичных эзофагогастродуоденоскопий, проведение эзофагогастродуоденоскопий в ходе динамического наблюдения пациентов, включенных в исследование, выполнение биопсий опухоли, наложение навигационных рентгеноконтрастных эндоскопических клипс.

В.Е. Жорова: проведение первичных эзофагогастродуоденоскопий, проведение эзофагогастродуоденоскопий в ходе динамического наблюдения пациентов, включенных в исследование, выполнение биопсий опухоли, наложение навигационных рентгеноконтрастных эндоскопических клипс, написание текста статьи, оформление статьи.

С.М. Иванов: участие в консилиумах, принятии тактики лечения.

О.Б. Хайдар: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики их лечения.

Л.А. Вашакмадзе: участие в онкологических консилиумах, определение объема обследования пациентов и тактики их лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Not declared.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study.

#### Сведения об авторах

Гладиллина Ирина Анатольевна — ведущий научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Онкология и лучевая терапия» лечебного факультета Российский НИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. SPIN-код: 1477-9565.

Шабанов Михаил Александрович — ведущий научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук.

Захидова Фахмина Османовна — аспирант отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Трякин Алексей Александрович — заведующий отделением НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук.

Малихова Ольга Александровна — заведующая отделением НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО минздрава РФ, доктор медицинских наук.

Жорова Вероника Евгеньевна — ординатор НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. veronika-zhorova@mail.ru

Иванов Станислав Михайлович — старший научный сотрудник НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Абу-Хайдар Омар Бассамович — старший научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, кандидат медицинских наук.

Вашакмадзе Леван Арчилович — главный научный сотрудник НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

## RADIOTHERAPY

## Immediate Results of Concurrent Chemoradiotherapy with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma

I.A. Gladilina<sup>1,2</sup>, M.A. Shabanov<sup>1</sup>, F.O. Zakhidova<sup>1</sup>, A.A. Tryakin<sup>1</sup>, O.A. Malikhova<sup>1</sup>, V.E. Zhorova<sup>1</sup>, S.M. Ivanov<sup>1</sup>, O.B. Abu-Khaidar<sup>1</sup>, L.A. Vashakmadze<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;  
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478; E-mail: 0152@mail.ru;

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University;  
1 Ostrovityanova, Moscow, Russia 117997.

### Abstract

**Background:** The incidence of esophageal cancer is increasing. In this connection, the search for the most effective methods of treating this disease continues. In most patients, esophageal cancer is diagnosed at III–IV stages of the disease. Currently, the standard of treatment for inoperable patients is chemo radiotherapy. Brachytherapy is one of the perspective methods of radiation therapy. Using of brachytherapy in the complex treatment of patients with esophageal cancer makes possible to increase the radiation dose without increasing the risk of complications after treatment.

**Methods:** The study included 20 patients with inoperable esophageal cancer (most of them with III stages, 60 %). The age of the patients is from 51 to 89 years, ECOG performance status ½ (25 %/75 %), dysphagia score 1/2/3–4 (25 %, 50 %, 25 %). All patients were diagnosed with esophageal squamous cell carcinoma. Most patients were with tumor in the middle third of the esophagus (70 %). The greatest length of the tumor was 10 cm. On the first stage of treatment patients underwent external-beam radiation therapy 46 Gy in 2 Gy fractions with simultaneous chemotherapy. After that, brachytherapy was performed (single dose of 5 Gy, 2 fractions with an interval of 6–7 days, 62,8 Gy (EQD2,  $\alpha/\beta = 10$  Gy).

**Results:** Patients received therapy support for cardiovascular and lung diseases and nutritional support before, during and following chemoradiotherapy. There were no patients with hematological toxicity grade 3–4. Esophagitis grade 2 was noted in 40 % of patients, grade 1 in 60 % of patients. Esophagitis resolved on its own 2 weeks after completion of therapy. Complete tumor regression was observed in 10 % of patients, partial regression in 80 % of patients, stabilization of tumor process was observed in 10 % of patients. All patients have a poor QOL due to physical and psychological disorders. The general health situation and physical function after 3 months of treatment was improved compared to the prior to treatment period.

**Key words:** *esophageal squamous cell carcinoma, brachytherapy, concurrent chemoradiotherapy, quality of life, nutrition status*

**For citation:** Gladilina IA, Shabanov MA, Zakhidova FO, Tryakin AA, Malikhova OA, Zhorova VE, Ivanov SM, Abu-Khaidar OB, Vashakmadze LA. Immediate Results of Concurrent Chemoradiotherapy with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(2):9-22 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-9-22

### Information about the authors:

Gladilina I.A. <https://orcid.org/0000-0002-2481-0791>.  
Shabanov M.A. <https://orcid.org/0000-0002-7090-7447>.  
Zakhidova F.O. <https://orcid.org/0000-0003-4312-7696>.  
Tryakin A.A. <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>.  
Malikhova O.A. <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>.  
Zhorova V.E. <https://orcid.org/0000-0003-2904-0527>.  
Ivanov S.M. <https://orcid.org/0000-0003-1958-7262>.  
Abu-Khaidar O.B. <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>.  
Vashakmadze L.A. <https://orcid.org/0000-0002-5635-3572>.