

Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX

Е.А. Тонеев^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Н.В. Деньгина¹, Р.Ф. Шагдалеев², Д.Д. Прохоров², А.А. Мартынов¹, Е.П. Анохина¹

¹ Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90

² Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. В течение длительного времени проводятся многочисленные работы по поиску оптимальной схемы лечения рака пищевода. Химиолучевая терапия продемонстрировала удовлетворительные результаты в лечении локальных и местнораспространенных форм данного заболевания. Однако поиском оптимальной схемы химиотерапии при проведении лучевой терапии в настоящий момент занимаются многие исследователи.

Цель. Определить эффективность и безопасность применения химиолучевой терапии по схеме FOLFOX у больных раком пищевода.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено на базе ГУЗ ОКОД г. Ульяновска. В анализ были включены пациенты, которым проводилась химиолучевая терапия по схеме FOLFOX в период с 01.12.2022 по 01.03.2024. Всего было проанализировано 19 случаев лечения больных раком пищевода I–III стадии, 5 (26,3%) пациентам впоследствии было выполнено радикальное оперативное лечение. Проведена оценка характеристик исследуемых пациентов по единому разработанному протоколу.

Результаты. В исследуемой группе 18 (94,7%) пациентов закончили лечение в запланированном объеме. Одна пациентка получила неполный курс лучевой терапии, но весь объем запланированной химиотерапии. Наиболее распространенным гематологическим осложнением стала лейкопения, которая была отмечена у 9 пациентов (47,3%) по завершении полного курса химиолучевого лечения. Явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Гематологические осложнения были корригируемыми и не стали причиной прекращения лечения. Среди негематологических осложнений наиболее часто регистрировалась тошнота 1–2-й степени у 11 (58%) пациентов, рвота 1–2-й степени наблюдалась лишь в 2 (10%) случаях и эффективно купировалась антиэметической терапией. Была проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости. Причиной прекращения лучевой терапии 1 (5,3%) пациентки стал язвенный стоматит. Оперировано 5 пациентов, патоморфоз (TRG) по Mandard 1–2-й степени отмечен у 4 (80%) из них. У 1 (20%) пациента имелся ответ TRG 3-й степени.

Выводы. После проведения химиолучевого лечения по схеме FOLFOX у оперированных пациентов с плоскоклеточным раком пищевода частота лечебного патоморфоза TRG1–2 достигает 80%. Безрецидивная одногодичная выживаемость составила 58%, а общая одногодичная выживаемость – 73%, что свидетельствует об эффективности и безопасности применения данной схемы химиотерапии в составе комплексного лечения рака пищевода.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, FOLFOX, плоскоклеточный рак пищевода, лейкопения, патоморфоз, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Тонеев ЕА, Деньгина НВ, Шагдалеев РФ, Прохоров ДД, Мартынов АА, Анохина ЕП. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX. *Медицинский совет.* 2024;18(21):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-527>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen

Evgeniy A. Toneev^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Natalia V. Dengina¹, Roman F. Shagdaleev², Daniil D. Prokhorov², Alexander A. Martynov¹, Ekaterina P. Anokhina¹

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia

² Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. For an extended period, numerous studies have been conducted to find the optimal treatment regimen for esophageal cancer. Chemoradiotherapy has demonstrated satisfactory results in the treatment of localized and locally advanced forms of this disease. However, the search for the best chemotherapy regimen in combination with radiotherapy remains a current focus of many researchers.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of chemoradiotherapy (CRT) using the FOLFOX regimen in patients with esophageal cancer.

Materials and methods. A prospective study was conducted at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. The analysis included patients who received chemoradiotherapy with the FOLFOX regimen from December 1, 2022, to March 1, 2024. A total of 19 cases of esophageal cancer treatment at stages I–III were analyzed. Radical surgical treatment was subsequently performed on 5 patients (26.3%). The characteristics of the studied patients were evaluated according to a standardized protocol.

Results. In the study group, 18 patients (94.7%) completed the planned course of treatment. One patient received an incomplete course of radiotherapy but completed the entire planned chemotherapy. The most common hematologic complication was leukopenia, observed in 9 patients (47.3%) after the full course of chemoradiotherapy. No cases of febrile neutropenia were reported. The hematologic complications were manageable and did not lead to the discontinuation of treatment. Among non-hematologic complications, the most frequently reported were grade 1–2 nausea in 11 patients (58%) and grade 1–2 vomiting in only 2 cases (10%), which was effectively controlled with antiemetic therapy. Overall and relapse-free survival were assessed. The reason for discontinuing radiotherapy in 1 patient (5.3%) was ulcerative stomatitis. Surgery was performed on 5 patients, with tumor regression (TRG) grades 1–2 according to the Mandard scale observed in 4 of them (80%). One patient (20%) had a TRG 3 response.

Conclusions. After chemoradiotherapy with the FOLFOX regime in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus, the rate of therapeutic tumor regression (TRG1–2) in operated patients reached 80%. One-year relapse-free survival was 58%, one-year overall survival was 73%, indicating the effectiveness and safety of this chemotherapy regimen as part of the comprehensive treatment of esophageal cancer.

Keywords: chemoradiotherapy, FOLFOX, squamous cell carcinoma of the esophagus, leukopenia, tumor regression, relapse-free survival

For citation: Toneev EA, Dengina NV, Shagdaleev RF, Prokhorov DD, Martynov AA, Anokhina EP. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(21):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-527>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования представляют серьезную угрозу для общественного здравоохранения ввиду ежегодно повышающегося уровня заболеваемости в большинстве стран мира начиная с 1990 г. [1, 2].

На долю рака пищевода (РП) приходится 3% всех случаев рака, он занимает 6-е место среди причин летальных исходов от онкологических заболеваний во всем мире [3]. Особенность течения РП заключается в том, что опухоль способствует раннему гематогенному метастазированию, и значительная часть впервые обратившихся за медицинской помощью пациентов имеет IV стадию заболевания [4].

Доказана эффективность и онкологическая целесообразность использования мультимодального подхода в лечении больных РП с целью достижения приемлемой общей и безрецидивной выживаемости [5–7].

Мультимодальный подход включает в себя неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию (ХЛТ) и последующее оперативное вмешательство при локально ограниченном опухолевом процессе, активно в настоящее время исследуются результаты иммунотерапии [8–11].

Гистологическая форма РП представлена, как правило, двумя гистотипами: аденокарцинома и плоскоклеточный рак [12]. Каждый из этих видов имеет свои особенности, и в настоящее время оптимальным методом лечения резектабельной аденокарциномы пищевода является периперационная химиотерапия по схеме FLOT [13, 14].

Лечение плоскоклеточного РП в настоящее время не имеет единого стандарта и зависит от региона [15]. В Азии наибольшее распространение получило использование схемы химиотерапии «цисплатин + винорелбин» [16], в Европе и США наиболее часто используется режим

CROSS (одновременная ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме «паклитаксел + карбоплатин») [17], также во многих онкологических центрах широко применяется периперационная химиотерапия по схеме DCF [18]. Однако все эти схемы не обеспечивают полного контроля заболевания и достижения значимого эффекта у всех пациентов [19].

Поэтому поиск оптимальной схемы лечения плоскоклеточного РП продолжается по настоящее время. Количество публикаций, посвященных использованию схемы ХЛТ с использованием схемы FOLFOX, ограничено. В отечественной литературе в настоящий момент не существует публикаций по данной тематике.

С учетом не до конца изученных результатов использования данной схемы лечения было решено провести исследование результатов использования схемы химиолучевого лечения РП с использованием схемы химиотерапии FOLFOX.

Целью исследования стала оценка эффективности применения схемы химиотерапии FOLFOX при химиолучевом лечении РП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска.

Критерии включения:

- РП I–III стадии;
- плоскоклеточный РП;
- отсутствие гематологических заболеваний, а также злокачественных новообразований других локализаций;
- объективный статус ECOG 0–1 балл.

Критерии исключения:

- РП IV стадии;
- наличие поздних осложнений опухолевого процесса (пищеводно-респираторные фистулы, инвазия в структуры средостения).

Снижение массы тела было исследовано от начала появления симптомов до госпитализации на лечение.

Определение стадии первичной опухоли, распространённости поражения лимфатических узлов, стадии метастазирования осуществлялось согласно TNM 8-го пересмотра, утверждённой Международным противораковым союзом (UICC) [20].

Стадирование заболевания проводилось согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии – компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) всего тела с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), для оценки степени инвазии опухолевого процесса в стенку пищевода была выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с эндоскопической ультрасонографией (ЭУС).

Метаболический ответ оценивался через 6 нед. после завершения лечения, если снижение стандартизированного значения поглощения было меньше 35% (SUVmax) от исходных значений.

Лучевая терапия проводилась пациентам на базе отделения радиотерапии по единому протоколу: всем больным проводили радиотерапию, РОД 1,8 Гр, СОД 45–50,4 Гр на фоне химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) + равномерное расширение PTV на 0,5–1,0 см (в зависимости от выбранного аппарата) с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр.

Химиотерапевтическое лечение проводилось в 2 курса по схеме FOLFOX (оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й день в виде 2-часовой внутривенной инфузии; лейковорин в дозе 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни в виде 2-часовой внутривенной инфузии; 5-фторурацил в дозе 400 мг/м² в 1-й день внутривенно болюсно, затем в дозе 2 400 мг/м² в виде 46-часовой внутривенной инфузии)

● **Таблица 1.** Клинико-демографические параметры

● **Table 1.** Clinical and demographic parameters

Показатели		Значение
Пол, абс. (%)	Мужской	16 (84)
	Женский	3 (16)
ИМТ, М ± SD/95% ДИ (кг/м ²)		22,05/18,25–25,89
Индекс пачка/лет, Ме/Q1–Q3		31/12,50–34,00
Курящие, абс. (%)		14 (74%)
ФВ ЛЖ, Ме/Q1–Q3		60,5/58,00–63,00
Индекс Charlson, Ме [Q1–Q3]		4 [4–5]
Снижение массы тела, Ме/Q1–Q3		10,00/7,0–14,5

с периодичностью 1 курс в 2 нед. по единому протоколу, а также был контроль основных лабораторных показателей после каждого курса.

Степень патоморфоза была оценена по шкале Tumor regression grading (TRG) по Mandard. Токсичность химиотерапевтического лечения оценивалась в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями нежелательных явлений (NCI CTCAE v5.0).

У всех пациентов прослежены отдаленные результаты, в случае смерти установлены причины ее наступления.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный запланированный курс предоперационного лечения был проведен в период с 01.12.2022 по 01.03.2024 восемнадцати (94,7%) пациентам, у одной пациентки лечение не было завершено по причине выраженного стоматита и добровольного отказа от дальнейшего лечения.

Средний возраст пациентов составил 63 ± 2 года, 16 (84,2%) из них были мужчинами и 3 (15,8%) – женщинами.

Основные клинико-демографические параметры исследуемой группы пациентов представлены в *табл. 1*.

У пациентов отмечались сопутствующие заболевания, основная структура которых представлена в *табл. 2*. При проведении анализа параметры коморбидности не имели статистически значимых значений.

У исследуемой группы пациентов РП был представлен плоскоклеточным раком, основные онкологические параметры которого приведены в *табл. 3*.

Пациентов, получивших лечение в полном объеме, – 18/19 (94,7%), у 1 пациентки (5,3%) было прекращено лечение после получения 2 курсов химиотерапии, впоследствии получила курс лучевой терапии СОД 37,8 Гр. Прекращение лечения связано с развитием язвенного стоматита. Несмотря на интенсивное лечение данного осложнения, пациентка отказалась от получения полной дозы лучевой терапии.

У некоторого количества больных в исследуемой группе после проведения ХЛТ по схеме FOLFOX развились гематологические осложнения, структура которых представлена в *табл. 4*.

У всех пациентов после проведения ХЛТ развилась дисфагия различной степени выраженности, а также отмечались тошнота, рвота и стоматит, структура которых представлена в *табл. 5*.

В исследуемой группе больных после получения полного курса лечения ХЛТ по схеме FOLFOX 5 пациентам на базе торакального хирургического отделения была выполнена открытая и гибридные эзофагэктомии.

Стандартная «открытая» эзофагэктомия была выполнена 1 пациенту (20%), гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия – 4 больным (80%). Непосредственные результаты хирургического лечения представлены в *табл. 6*.

После проведенного хирургического лечения у 2 пациентов (40%) впоследствии развился пилороспазм,

● **Таблица 2.** Коморбидность исследуемых пациентов
● **Table 2.** Comorbidity of the studied patients

Показатели	Категории	Абс. (%)
Гепатит	Нет	17 (90)
	Да	2 (11)
Гипертоническая болезнь	Нет	3 (16)
	I стадия	4 (21)
	II стадия	10 (53)
	III стадия	2 (10)
Сахарный диабет	Нет	17 (90)
	Да	2 (10)
Ожирение	Нет	17 (90)
	Да	2 (10)
ИБС	Нет	14 (74)
	Да	5 (26)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

● **Таблица 4.** Развившиеся гематологические осложнения после химиолучевой терапии FOLFOX
● **Table 4.** Hematological complications developed after FOLFOX chemoradiotherapy

Показатели	Категории	Абс.	%
До получения ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
После 1-го курса ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Лейкопения	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Тромбоцитопения	1-я степень	1	5
После 2-го курса ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Лейкопения	1-я степень	5	26
	2-я степень	1	5
	3-я степень	2	11
Тромбоцитопения	1-я степень	0	0
	2-я степень	0	0
	3-я степень	1	5
АЛТ-токсичность	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
АСТ-токсичность	1-я степень	1	5

Примечание. ХЛТ – химиолучевая терапия, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

● **Таблица 3.** Онкологические параметры исследуемой группы пациентов
● **Table 3.** Oncological parameters of the studied patient group

Показатели		Абс. (%)
Стадия	I	0 (0)
	II	0 (0)
	III	11 (57,9)
	IV	0 (0)
сТ	T1	0 (0)
	T2	11 (57,9)
	T3	8 (42,1)
	T4	0 (0)
сN	N0	9 (47,4)
	N1	4 (21,1)
	N2	4 (21,1)
	N3	2 (10,4)
Сегмент (по Бромбару)	Аортальный	1 (5,3)
	Бронхиальный	6 (31,6)
	Подбронхиальный	6 (31,6)
	Ретроперикардальный	6 (31,6)
Снижение массы тела, Me [Q1–Q3], кг	10,00 [7,0–14,5]	
Протяженность, M ± SD, см	75,00 ± 27,43	

● **Таблица 5.** Развившиеся негематологические осложнения у пациентов после проведения химиолучевой терапии FOLFOX
● **Table 5.** Non-hematological complications developed in patients after FOLFOX chemoradiotherapy

Показатели	Абс.	%
Дисфагия	1-й степени	3
	2-й степени	7
	3-й степени	9
Тошнота 1–2-й степени	11	58
Рвота 1–2-й степени	2	10
Стоматит 3-й степени	1	5

который на фоне консервативного лечения был устранен, у 1 пациента (20%) возникла стриктура в области анастомоза, потребовалось выполнение двух сеансов бужирования, и 1 больной (20%) в дальнейшем был повторно госпитализирован для лечения непрекращающегося хилоторакса. Было выполнено оперативное лечение в объеме: релапаротомия, прошивание грудного лимфатического протока, выписан с выздоровлением.

Оперативное лечение после ХЛТ по схеме FOLFOX позволило достичь адекватных показателей радикальности. Основные онкологические результаты прооперированных пациентов представлены в табл. 7.

● **Таблица 6.** Хирургические результаты прооперированных пациентов

● **Table 6.** Surgical outcomes of operated patients

Показатели		Значение
Время операции, М ± SD/95% ДИ		293,00 ± 31,14/254,33–331,67
Объем кровопотери, М ± SD/95% ДИ		170,00 ± 57,01/99,21–240,79
Тип резекции, абс. (%)	McKeown	4 (80%)
	Ivor – Lewis	1 (20%)
Гибридность операции, абс. (%)	open	1 (20%)
	BTC + open	4 (80%)
Удалено лимфатических узлов, М ± SD/95% ДИ		13,20 ± 4,55/7,55–18,85
Койко-дни, Ме/Q1–Q3		27,00/25,00–28,00
Осложнения Clavien – Dindo, абс. (%)	Grade I	0 (0%)
	Grade II	1 (20%)
	Grade IIIA	4 (80%)
	Grade IIIB	0 (0%)
	Grade IVA–B	0 (0%)
	Grade V	0 (0%)

● **Таблица 7.** Онкологические результаты прооперированных пациентов

● **Table 7.** Oncological outcomes of operated patients

Показатели	Категории	Абс. (%)
ypT	0	2 (40%)
	1b	2 (40%)
	2	1 (20%)
ypN	0	3 (60%)
	1	2 (40%)
Патоморфоз TRG	1	2 (40%)
	2	2 (40%)
	3	1 (20%)
Радикальность	R0	5 (100%)

Примечание. TRG – Tumor regression grading.

● **Таблица 8.** Модель зависимости выживаемости от протяженности опухолевого процесса

● **Table 8.** Survival model based on tumor process extension

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Протяженность опухолевого процесса	1,092; 1,019–1,170	0,012	1,092; 1,019–1,170	0,012

При анализе лечебного ответа исследуемого материала патоморфоз (TRG) по Mandard 1–2-й степени отмечен у 4 (80%) из 5 оперированных пациентов. У 1 (20%) пациента имелся ответ TRG 3-й степени.

В исследуемой группе пациентов, получивших ХЛТ FOLFOX, на 01.03.2024 умерло 7 человек (37%), рецидив отмечен у 5 пациентов (26%), срок наблюдения до смерти и развития рецидива составил $7,80 \pm 4,73$ и $7,88 \pm 4,42$ мес. соответственно.

При построении статистической модели зависимости определено статистически значимое влияние протяженности опухолевого процесса пищевода на выживаемость пациентов (табл. 8).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

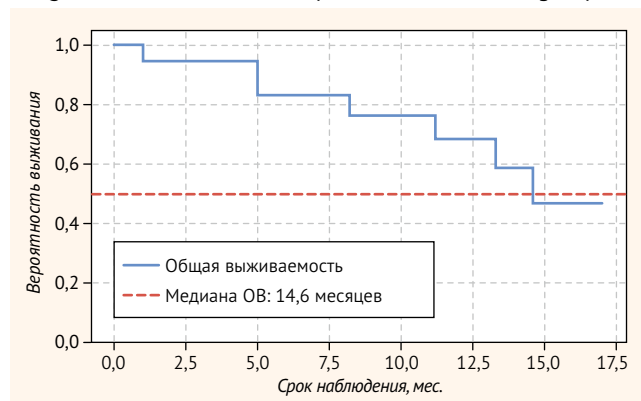
Кривые выживаемости определены с помощью метода Каплана – Мейера. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных в целом по группе представлены на рис. 1, 2.

Анализ показал, что медиана общей выживаемости составила 14,6 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 8,2 – ∞).

Медиана безрецидивной выживаемости также составила 14,6 мес. (95% ДИ: 8,2 – ∞).

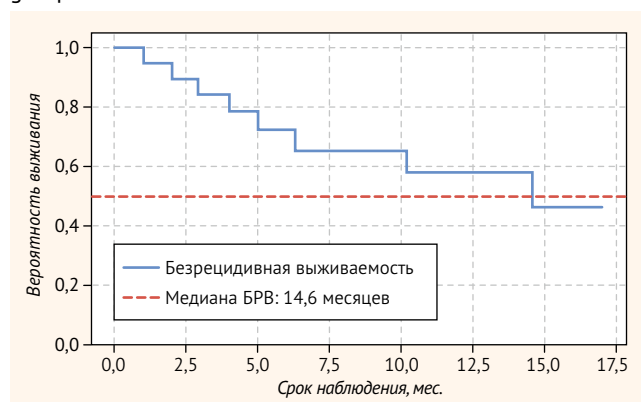
● **Рисунок 1.** Общая выживаемость у пациентов в целом по группе

● **Figure 1.** Overall survival of patients in the entire group



● **Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость у пациентов в целом по группе

● **Figure 2.** Recurrence-free survival of patients in the entire group



По результатам анализа выяснено, что в группе оперированных пациентов после полного курса ХЛТ по схеме FOLFOX по состоянию на 01.03.2024 все пациенты живы, медиана срока наблюдения – 9,3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на широкое использование и высокую эффективность оперативного лечения при РП, которая характеризуется 5-летней выживаемостью на ранних стадиях опухолевого процесса [21, 22], хирургический подход все же остается недостаточно удовлетворительным, поскольку большинство пациентов обращаются за медицинской помощью, когда уже имеют распространенный опухолевый процесс [23, 24].

Последующие многочисленные работы продемонстрировали эффективность неoadъювантного лечения в виде двухмодального или трехмодального подхода при местнораспространенных формах РП (химиотерапия, химиолучевое лечение) [25].

Известно, что химиопрепараты оказывают радиосенсибилизирующий эффект, который усиливает действие лучевой терапии [26]. У пациентов, которые получили лечение, был зарегистрирован, по данным контрольных обследований, либо частичный ответ, либо полный клинический ответ. После проведенной ХЛТ у 4 оперированных пациентов был достигнут TRG1 и у 1 – TRG2 (80%), в 1 случае был получен TRG3 (20%).

R. Rouf et al. сообщают о высокой эффективности применения химиотерапии по схеме FOLFOX в сочетании с лучевой терапией у пациентов с аденокарциномой пищевода. Медиана общей выживаемости составила 23,7 мес. у пациентов без последующего хирургического лечения и 45 мес. у больных с последующим радикальным хирургическим лечением [27].

В представленном исследовании пациенты имели гистологический тип плоскоклеточного рака. В одном из проведенных метаанализов было установлено, что каждый гистологический тип рака имеет различную чувствительность к ХЛТ, а также что комплексный подход (ХЛТ с последующим оперативным лечением) имеет высокую эффективность при лечении плоскоклеточного рака, поскольку данный гистологический тип высокочувствителен к ХЛТ [28].

Учитывая немногочисленные исследования, посвященные применению ХЛТ по схеме FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным РП, необходимо отметить хорошую эффективность данной схемы химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, о которой сообщают T. Kadono et al. [29].

По данным зарубежных источников, наиболее распространенными осложнениями после ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX являются дисфагия (80%), лейкопения (53%) и другие гематологические осложнения 1–2-й степени [30].

В представленном исследовании частота развившихся гематологических и негематологических осложнений была следующей: анемия – 10%, лейкопения – 47%, тромбоцитопения – 10%, гепатотоксичность – до 10%, дисфагия

3-й степени – до 50%, рвота – 10% и стоматит – 5%, что подтверждает результаты других исследований. Следует отметить отсутствие гематологических и негематологических осложнений 3–4-й степени.

Учитывая низкую частоту развития возможных осложнений, возможно применение FOLFOX у коморбидных больных ввиду его низкой токсичности, что также было показано в зарубежных работах [29, 31].

Исследование, проведенное T. Kadono и его коллегами, показало, что использование химиотерапии FOLFOX в качестве предоперационного лечения позволяет достичь R0 в 87,1% случаев. Важно отметить, что за весь период наблюдения не было зарегистрировано смертей, связанных с лечением [29]. В исследовании R. Nair et al. R0 было достигнуто в 100% случаев [32]. При проведении оперативного вмешательства был получен результат R0.

K. Fushiki et al. сообщают о результатах применения химиотерапии FOLFOX в качестве первой линии с плоскоклеточным РП, согласно которым данная схема показала приемлемый профиль безопасности развития осложнений, и медиана общей выживаемости составила 13,3 мес. [33]. Необходимо отметить, что у авторов настоящего исследования медиана общей выживаемости определена как 14,6 мес.

В исследовании R. Nair et al. были оценены результаты использования режима CROSS и режима лучевой терапии с химиотерапией по схеме FOLFOX, было показано, что применение ХЛТ с FOLFOX позволяет увеличить срок безрецидивной выживаемости у пациентов с РП [32].

При анализе отдаленных онкологических результатов в нашем исследовании было определено, что медиана общей выживаемости составила 14,6 мес., безрецидивная выживаемость – 14,6 мес. Одногодичная общая выживаемость составила 73%, безрецидивная – 58%. Таким образом, наши собственные результаты сопоставимы с уже ранее опубликованными немногочисленными исследованиями. Для повышения репрезентативности использования данной схемы лечения требуются дальнейшие исследования с участием большего количества людей и с большим сроком наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX безопасна и переносится с минимальным числом купируемых осложнений.

После проведения химиолучевого лечения по схеме FOLFOX у оперированных пациентов с плоскоклеточным РП частота лечебного патоморфоза TRG1–2 достигает 80%.

Безрецидивная одногодичная выживаемость составила 58%, а общая одногодичная выживаемость – 73%, что свидетельствует об эффективности и безопасности применения данной схемы химиотерапии в составе комплексного лечения РП.



Поступила / Received 28.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 08.11.2024

Список литературы / References

- Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022;163(3):649–658.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>.
- Шахзадова АО, Старинский ВВ, Лисичникова ИВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. Shahzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505–527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>.
- Shiomi S, Yagi K, Iwata R, Yajima S, Okumura Y, Aikou S et al. Lymphatic flow mapping using near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green helps to predict lymph node metastasis intraoperatively in patients with esophageal or esophagogastric junction cancer not treated with neoadjuvant chemotherapy. *Surg Endosc*. 2023;37(11):8214–8226. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10368-4>.
- Valkema MJ, Spaander MCW, Boonstra JJ, van Dieren JM, Hazen WL, Erkelens GW et al. Active surveillance of oesophageal cancer after response to neoadjuvant chemoradiotherapy: dysphagia is uncommon. *Br J Surg*. 2023;110(10):1381–1386. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad211>.
- van der Zijden CJ; Study Coordinators of the Erasmus MC Cancer Institute; International Expert Panel. International Expert Consensus on Semantics of Multimodal Esophageal Cancer Treatment: Delphi Study. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(8):5075–5082. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15367-w>.
- Чичеватов ДА, Синева ЕН, Глухов АЕ, Селиверстова ОМ. Неoadъювантная химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке пищевода грудного отдела: всем ли она необходима? *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(2):15–25. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25>. Chichevatov DA, Sinev EN, Glukhov AE, Seliverstova OM. Neoadjuvant chemoradiotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma: does everyone need it? *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25>.
- Li N, Sohal D. Current state of the art: immunotherapy in esophageal cancer and gastroesophageal junction cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(12):3939–3952. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03566-5>.
- Lin S, Liu T, Chen J, Li G, Dang J. Comparative efficacy of treatments for previously treated patients with advanced esophageal and esophagogastric junction cancer: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252751>.
- Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1470–1491. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02331>.
- Федянин МЮ, Трякин АА, Райс АБ, Кононец ПВ, Абу-Хайдар ОБ, Гладиллина ИА и др. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):29–55. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rays AB, Kononets PV, Abou-Haidar OB, Gladilina IA et al. Meta-analysis of studies on the effectiveness of adding anti-PD1 antibodies to the first-line chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(2):29–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>.
- Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, Cui Y. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14745>.
- van der Zijden CJ, Eyck BM, van der Gaast A, van Doorn L, Nuytens JME, van Lanschot JJB, et al. Chemotherapy and chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the OEsophagus and esophagogastric junction with oligometastases: Protocol of the TNT-OES-1 trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2022;28:100934. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.100934>.
- Karadag I, Karakaya S, Ates O, Cakmak Oksuzoglu OB. CROSS or FLOT in Distal Esophageal and Gastroesophageal Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(3):326–329. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.03.326>.
- Zhu H, Wang Z, Deng B, Mo M, Wang H, Chen K et al. Epidemiological landscape of esophageal cancer in Asia: Results from GLOBOCAN 2020. *Thorac Cancer*. 2023;14(11):992–1003. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14835>.
- Jin K, Chen B, Wang C, Zhang B, Zhang J, Kong M et al. Efficacy and safety of vinorelbine and cisplatin regimen of different doses and intensities for neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):660. <https://doi.org/10.21037/atm-21-458>.
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):393–422. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0019>.
- Matsuda S, Kitagawa Y, Takemura R, Okui J, Okamura A, Kawakubo H et al. Real-world Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant DCF Over CF in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Propensity Score-matched Analysis From 85 Authorized Institutes for Esophageal Cancer in Japan. *Ann Surg*. 2023;278(1):e35–e42. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005533>.
- Haj Mohammad N, Hulshof MC, Bergman JJ, Geijsen D, Wilmink JW, van Berge Henegouwen MI, Laarhoven HW. Acute toxicity of definitive chemoradiation in patients with inoperable or irresectable esophageal carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-56>.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1995–2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>.
- Knippen S, Duma MN. Esophageal cancer: improved prognosis with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2022;198(1):86–88. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01881-3>.
- Тонеев ЕА, Пикин ОВ, Деньгина НВ, Рябов АБ, Мартынов АА, Гальчин АВ и др. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):84–95. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95>. Toneev EA, Pikin OV, Dengina NV, Ryabov AB, Martynov AA, Galchin AV et al. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95>.
- Pan XB, Lu Y, Wei YS, Yao DS. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus concurrent chemoradiotherapy in patients with stage IIB cervical squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):655. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12411-6>.
- Тонеев ЕА, Пикин ОВ, Мартынов АА, Фирстов АА. Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;65(5):579–588. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588>. Toneev EA, Pikin OV, Martynov AA, Firstov AA. Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023;65(5):579–588. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588>.
- Kakeji Y, Oshikiri T, Takiguchi G, Kanaji S, Matsuda T, Nakamura T, Suzuki S. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. *Esophagus*. 2021;18(1):25–32. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00782-1>.
- Rouf R, Ku G, Cowzer D, Harrington C, Maron S, Janjigian Y et al. FOLFOX-Based Chemoradiation as Non-Operative Management for Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(3):e167. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1046>.
- Wang DB, Zhang X, Han HL, Xu YJ, Sun DQ, Shi ZL. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3226–3233. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2263-8>.
- Kadono T, Yamamoto S, Hirose T, Ikeda G, Ohara A, Itoyama M et al. Safety and short-term efficacy of preoperative FOLFOX therapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma who are ineligible for cisplatin. *Esophagus*. 2023;20(1):109–115. <https://doi.org/10.1007/s10388-022-00951-4>.
- Yada M, Yamamoto S, Honma Y, Hirano H, Okita N, Shoji H et al. Retrospective Analysis of Definitive Chemoradiotherapy With FOLFOX in Patients With Esophageal Cancer Intolerant to Cisplatin. *In Vivo*. 2024;38(2):761–766. <https://doi.org/10.21873/in vivo.13499>.
- Quesada S, Samalin E, Thezenas S, Khellaf L, Mourregot A, Portales F et al. Perioperative FOLFOX in Patients With Locally Advanced Oesogastric Adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2022;42(1):185–193. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15472>.
- Nair R, Shah U, Kincaid H, Macfarlan J, Friedman EL. Retrospective analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy with carboplatin/paclitaxel versus FOLFOX in newly diagnosed esophageal or junctional cancers: A single institution experience. *J Clin Oncol*. 2017;35(4 Suppl.):168. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.168.
- Fushiki K, Tsumishima T, Tsubosa Y, Notsu A, Yamamoto S, Nakayama I et al. First-line FOLFOX therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: Multicenter prospective study in Japan. *J Clin Oncol*. 2024;42(3 Suppl.):280. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.280.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Тонеев**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Тонеев, Н.В. Деньгина**
 Написание текста – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Сбор и обработка материала – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Обзор литературы – **Е.П. Анохина**
 Анализ материала – **Е.А. Тонеев, А.А. Мартынов**
 Статистическая обработка – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Редактирование – **Н.В. Деньгина, А.А. Мартынов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.В. Деньгина, Е.А. Тонеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy A. Toneev**
 Study concept and design – **Evgeniy A. Toneev, Natalia V. Dengina**
 Text development – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Collection and processing of material – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Literature review – **Ekaterina P. Anokhina**
 Material analysis – **Evgeniy A. Toneev, Alexander A. Martynov**
 Statistical processing – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Editing – **Natalia V. Dengina, Alexander A. Martynov**
 Approval of the final version of the article – **Natalia V. Dengina, Evgeniy A. Toneev**

Информация об авторах:

Тонеев Евгений Александрович, к.м.н., врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет имени Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., врач-радиотерапевт, онколог, заведующая радиологическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>; indigo.radonc@gmail.com

Шагдалеев Роман Фатыхович, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>; roman2000shagdaleev@gmail.com

Прохоров Даниил Дмитриевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0002-0827-0115>; prokhrow143@gmail.com

Мартынов Александр Александрович, врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; orimpik2006@rambler.ru

Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; katy-shis94@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy A. Toneev, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon of the Surgical Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru

Natalia V. Dengina, Cand. Sci. (Med.), Radiation Oncologist, Head of the Department of Radiotherapy, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>; indigo.radonc@gmail.com

Roman F. Shagdaleev, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>; roman2000shagdaleev@gmail.com

Daniil D. Prokhorov, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0827-0115>; prokhrow143@gmail.com

Alexander A. Martynov, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; orimpik2006@rambler.ru

Ekaterina P. Anokhina, Oncologist of the Department of Chemotherapy No. 1, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; katy-shis94@mail.ru