

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-366-381

**Цитирование:** Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 366–381.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

**Коллектив авторов:** Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В., Тер-Ованесов М.Д., Черных М.В.

**Ключевые слова:** рак пищевода, ЭГДС, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, пищеводно-желудочный переход, химиолучевое лечение

### 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

#### 1.1. Определение категорий Т, N, M

Для определения стадии рака пищевода (РП) используется классификация TNM (UICC, 8-е издание). При определении стадии РП в классификациях UICC и AJCC используются идентичные критерии TNM (табл. 1). Патоморфологические категории pT, pN и pM соответствуют клиническим характеристикам cT, cN и cM.

**Таблица 1.** Система стадирования рака пищевода по TNM (UICC, 8-е издание).

Первичная опухоль	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> /дисплазия высокой степени
T1	Прорастание опухоли в собственную пластинку или подслизистый слой
T1a	Опухоль вовлекает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль прорастает подслизистый слой
T2	Прорастание мышечного слоя
T3	Прорастание адвентиции
T4	Прорастание прилегающих структур
T4a	Плевра, брюшина, перикард, диафрагма, вена <i>azygos</i>
T4b	Прилежащие анатомические структуры: аорта, позвонки или трахея

Регионарные лимфатические узлы	
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов
Отдаленные метастазы	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Отдаленные метастазы есть

## 1.2. Регионарные лимфатические узлы

Регионарными являются следующие группы лимфатических узлов:

- прескаленные;
- внутренние яремные;
- верхние и нижние шейные;
- шейные околопищеводные;
- претрахеальные (билатеральные);
- лимфатические узлы корня легкого (билатеральные);
- верхние параэзофагеальные (выше v. azygos);
- бифуркационные;
- нижние параэзофагеальные (ниже v. azygos);
- задние медиастинальные;
- диафрагмальные;
- перигастральные (правые и левые кардиальные, лимфатические узлы вдоль малой кривизны, вдоль большой кривизны, супрапилорические, инфрапилорические, лимфатические узлы вдоль левой желудочной артерии).

Категория pN0 может быть установлена только после лимфодиссекции с патоморфологическим изучением не менее 7 удаленных лимфоузлов (при отсутствии в них метастазов).

## 1.3. Степень дифференцировки опухоли

Выделяют следующие степени дифференцировки при РП:

- Gx — степень дифференцировки опухоли не может быть определена;
- G1 — высокодифференцированная опухоль;
- G2 — умеренно дифференцированная опухоль;
- G3 — низкодифференцированная опухоль;
- G4 — недифференцированная опухоль.

## 1.4. Отделы пищевода

При оценке локализации верхнего полюса опухоли с помощью ЭГДС используется следующее деление пищевода в зависимости от расстояния от резцов (расстояние может варьировать) (табл. 2).

**Таблица 2.** Топографическая классификация рака пищевода в соответствии с кодами МКБ.

Анатомический отдел пищевода	Анатомический код ICD-O-3	Локализация в пищеводе	Анатомические границы		Типичное расстояние от резцов, см.
		Код ICD-O-3	Название	Границы	
Шейный отдел	C15.0	C15.3	Верхняя треть	От глотки до яремной вырезки грудины	15–20
Грудной отдел	C15.1	C15.3	Верхняя треть	От яремной вырезки грудины до нижнего края дуги непарной вены	20–25
		C15.4	Средняя треть	От нижнего края дуги непарной вены до нижнего края нижней легочной вены	25–30
		C15.5	Нижняя треть	От нижнего края нижней легочной вены до пищеводного отверстия диафрагмы	30–40
Абдоминальный отдел	C15.2	C15.5	Нижняя треть	От пищеводного отверстия диафрагмы до пищеводно-желудочного перехода	40–45
		C16.0	EGJ/кардия	Опухоль вовлекает пищеводно-желудочный переход, ее эпицентр не ниже 2 см от Z-линии	40–45

В диагнозе указывается отдел, где расположен центр опухоли. Случаи первично-множественного опухолевого поражения пищевода следует классифицировать как ПМЗО, синхронное течение: 1) рак среднегрудного отдела C15.4, 2) рак нижнегрудного отдела C15.5 с указанием стадии по TNM для каждой локализации.

## 1.5. Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода

Аденокарциномы пищеводно-желудочного перехода с эпицентром роста выше Z-линии, на уровне Z-линии и до 2,0 см ниже от Z-линии классифицируются и стадияются как РП (I–II типы по Зиверту). Опухоли пищеводно-желудочного перехода с эпицентром роста дистальнее 2 см от Z-линии (III тип по Зиверту) классифицируются и стадияются как рак желудка вне зависимости от вовлечения в опухолевый процесс самого пищеводно-желудочного перехода. Опухоли пищеводно-желудочного перехода I и II типа

подлежат лечению согласно алгоритмам, соответствующим РП. Опухоли III типа подлежат лечению согласно алгоритмам, соответствующим раку желудка.

## 1.6. Группировка рака пищевода по стадиям

В табл. 3 и 4 представлена группировка РП по анатомическим и прогностическим критериям.

**Таблица 3.** Классификация плоскоклеточного рака пищевода по стадиям.

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
Стадия 0	Tis	N0	M0	Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия I	T1	N0, N1	M0	Стадия IA	T1a	N0	M0
				Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0, N1	M0	Стадия IIa	T2	N0	M0
	T3	N0	M0	Стадия IIb	T1	N1	M0
				T3	N0	M0	
Стадия III	T1, T2	N2	M0	Стадия IIIa	T1	N2	M0
	T3	N1, N2	M0		T2	N1	M0
				Стадия IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0				
Стадия IVa	T4a, T4b	N0, N1, N2	M0	Стадия IVa	T4a	N2	M0
	любая Т	N3	M0		T4b	любая N	M0
					любая Т	N3	M0
Стадия IVb	любая Т	любая N	M1	Стадия IVb	любая Т	любая N	M1

**Таблица 4.** Классификация аденокарциномы пищевода по стадиям.

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
стадия 0	Tis	N0	M0	стадия 0	Tis	N0	M0
стадия I	T1	N0	M0	стадия IA	T1a	N0	M0
				стадия IB	T1b	N0	M0
стадия IIa	T1	N1	M0	стадия IIa	T2	N0	M0
стадия IIb	T2	N0	M0	стадия IIb	T1	N1	M0
					T3	N0	M0

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
стадия III	T2	N1	M0	стадия IIIa	T1	N2	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0		T2	N1	M0
				стадия IIIb	T2	N2	M0
					T3	N1, N2	M0
стадия IVa	T1 — T4b	N2	M0		T4a	N0, N1	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0	стадия IVa	T4a	N2	M0
	любая T	N3	M0		T4b	любая N	M0
стадия IVb	любая T	любая N	M1	стадия IVb	любая T	N3	M0
					любая T	любая N	M1

## 2. ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки тактики лечения в план обследования должны входить следующие процедуры:

- ЭГДС позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза, а также оценить распространенность первичной опухоли по пищеводу; с целью повышения информативности метода могут применяться такие методики как хромо-эндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлуоресценция;
- мультифокальная биопсия опухоли (не менее 5 фрагментов) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани; при аденокарциноме пищевода рекомендуется определение гиперэкспрессии HER2;
- рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием; в настоящее время его выполнение рекомендуется для оценки распространенности опухоли в случае стеноза, не позволяющего выполнить ЭГДС, а также для диагностики опухолевых свищей;
- КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием; выполняется для оценки состояния регионарных лимфатических узлов и исключения отдаленных метастазов; по сравнению с эндо-УЗИ обладает меньшей чувствительностью (0,5), но большей специфичностью (0,83) в диагностике регионарных метастазов; для отдаленных метастазов этот показатель составляет 0,52 и 0,91 соответственно;
- ФБС выполняется при опухолях пищевода для исключения инвазии в трахею и главные бронхи; бронхоскопия и эндоскопия верхних дыхательных путей также позволяет исключить синхронную опухоль области головы и шеи у пациентов с плоскоклеточным раком;
- эндо-УЗИ является наиболее информативным методом в оценке глубины инвазии опухоли в стенку пищевода (символ T), а также позволяет с высокой точностью (чувствительность — 0,8 и специфичность — 0,7) оценить состояние регионарных лимфо-коллекторов; для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов;

- ПЭТ/КТ (с  $^{18}\text{F}$ ФДГ) малоинформативна для определения состояния первичной опухоли (Т) и регионарных лимфатических узлов (N), но по сравнению с КТ демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность в обнаружении отдаленных метастазов; ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять в том случае, если у пациента нет отдаленных метастазов по данным КТ-;
- Молекулярное тестирование: при отягощенном семейном анамнезе показано определение статуса MSI в опухоли. При планировании послеоперационной иммунотерапии ниволумабом при II–III стадии рекомендуется определение в опухоли экспрессии PDL1 (CPS). При планировании паллиативной ХТ при плоскоклеточном раке рекомендуется определение экспрессии PD-L1 (TPS и CPS), при аденокарциноме рекомендуется определение статуса MSI, экспрессии PD-L1 (CPS) и экспрессии HER2. При HER2 2+ с целью подтверждения амплификации гена рекомендуется выполнение FISH.

### 3. ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения РП является хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать оперативное вмешательство с ХТ или предоперационной ХЛТ.

#### 3.1. Стадия Tis, Ia (cTis — 1aN0M0)

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (Tis, T1aN0M0) рекомендуется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки пищевода или эндоскопической диссекции подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция является методом выбора при РП *in situ* и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой оболочки, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85–100%.

При невозможности выполнения эндоскопического лечения возможными вариантами лечения при Tis и T1a являются эзофагэктомия, ХЛТ, брахитерапия, а при дисплазии и Tis — ФДТ.

#### 3.2. Стадия c1b–IIa (cT1b–2N0M0)

Основным методом лечения является хирургический, проведение дополнительной ХТ или ХЛТ не рекомендуется. Лишь при невозможности хирургического лечения (отказ пациента или функциональные противопоказания к хирургическому лечению) проводится ХЛТ в самостоятельном варианте (см. раздел 3.2.3.3).

У отдельных сохраненных больных раком шейного отдела пищевода при наличии остаточной опухоли после ХЛТ возможно выполнение хирургического лечения, максимальный объем которого может соответствовать ларингофарингоэзофагэктомии с различными вариантами пластики пищевода и голосовым протезированием.

Основным видом операции при РП является субтотальная резекция пищевода с одномоментной интраплевральной пластикой стеблем желудка или сегментом толстой кишки с билатеральной двухзональной медиастинальной лимфодиссекцией из комбинированного лапаротомного и правостороннего торакотомного доступов (операция типа Льюиса) с формированием анастомоза в апертуре правой плевральной полости выше уровня v. azygos. При локализации опухоли выше уровня бифуркации трахеи рекомендовано выполнение экстирпации пищевода с формированием анастомоза на шее.

В центрах с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов возможно выполнение хирургического лечения с применением малоинвазивных вмешательств (торакоскопия и/или лапароскопия) при условии сохранения объемов хирургического лечения. Малоинвазивные технологии способствуют снижению частоты и степени тяжести послеоперационных осложнений.

Выбор метода хирургического лечения при опухоли пищевода-желудочного перехода определяется ее локализацией:

При раке I типа по Зиверту выполняется операция Льюиса (открытым или малоинвазивным доступом). В исключительных случаях (при невозможности торакотомии) может выполняться трансхиатальная резекция пищевода. Обязательным условием радикальности операции является выполнение верхней абдоминальной лимфодиссекции в объеме D2 и билатеральной медиастинальной лимфодиссекции 2F.

При раке III типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод в пределах 3 см выполняется трансхиатальная проксимальная резекция желудка с широкой диафрагмотомией, лимфодиссекцией из нижнего средостения до уровня бифуркации трахеи и высоким анастомозом в средостении. В качестве альтернативы возможно использование торакотомных доступов, хотя такие операции являются технически более сложными и сопряжены с повышением рисков послеоперационных осложнений. На сегодняшний день нет четкой доказательной базы, свидетельствующей о том, что выполнение торакотомных операций и расширение лимфодиссекции выше уровня бифуркации улучшает отдаленные результаты лечения. При раке II типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод более 3,0 см тактика хирургического лечения аналогична таковой при раке I типа по Зиверту.

### **3.3. Клиническая стадия II–III (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3 см, G3), cT3N0–3M0, cT1–2N1–3M0)**

Вариантами лечения являются:

- предоперационная ХЛТ+хирургическое лечение (предпочтительный вариант при плоскоклеточном раке);
- пред- (пери-) операционная ХТ+хирургическое лечение (предпочтительный вариант при аденокарциноме);
- хирургическое лечение;
- самостоятельная ХЛТ.

Результаты хирургического лечения данных стадий остаются неудовлетворительными, 5 лет переживают лишь около 20% больных. В целях улучшения результатов лечения используются различные комбинации лекарственной и лучевой терапий (предоперационная ХТ, предоперационная ХЛТ, самостоятельная ХЛТ).

### 3.3.1. Химиотерапия

#### 3.3.1.1. Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия

До недавнего времени считалось, что выигрыш от предоперационной химиотерапии при плоскоклеточном раке сомнительный. В рандомизированном исследовании, проведенном в Японии и представленном в 2022 году, было показано, что у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода проведение 3 курсов химиотерапии по программе DCF (доцетаксел, цисплатин, фторурацил, каждые 3 недели) оказалось не менее эффективным, чем проведение предоперационной химиолучевой терапии. Режим DCF ассоциировался с высокой токсичностью и большей летальностью, в связи с чем, у ослабленных пациентов он может быть заменен на комбинацию mDCF (4–6 курсов каждые 2 недели).

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода оптимальным является проведение 6 курсов (18 нед.) периоперационной ХТ, при которой 3–4 курса ХТ назначаются до операции, а 3–4 курса — после нее. В рандомизированном исследовании периоперационная терапия в режиме FLOT (5-фторурацил+кальция фолинат+оксалиплатин+доцетаксел) продемонстрировала значительно большую частоту полных патоморфологических регрессий опухоли и увеличение продолжительности жизни (3-летняя общая выживаемость 57% против 48% соответственно) по сравнению с комбинацией ECF (эпирубицин+цисплатин+5-фторурацил). У пациентов, не способных перенести режим FLOT, возможно применение двойных комбинаций на основе производных платины и фторпиримидинов (цисплатин и фторпиримидины, FOLFOX или XELOX).

При аденокарциноме пищевода с гиперэкспрессией HER2neu к периоперационной терапии режимами FLOT, FOLFOX или XELOX может быть добавлен трастузумаб в стандартных дозах.

При аденокарциноме пищевода с высоким уровнем микросателлитной нестабильности к режимам периоперационной терапии FOLFOX или XELOX может быть добавлен ниволумаб, а у ослабленных пациентов — не кандидатов для химиотерапии — предоперационное применение ниволумаба или пембролизумаба на протяжении до 6 месяцев в отсутствии прогрессирования.

Рекомендуемые режимы химиотерапии РП представлены в табл. 5.

#### 3.3.1.2. Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия

При плоскоклеточном РП адъювантная ХТ не показана. У пациентов с аденокарциномой или плоскоклеточным РП с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5, получивших предоперационную ХЛТ и не достигших после R0-резекции полного лечебного параморфоза, проведение



адъювантной терапии ниволумабом на протяжении 1 года после операции приводит к статистически значимому увеличению выживаемости до прогрессирования.

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода послеоперационная ХТ рекомендуется только в составе периоперационной ХТ (см. раздел 3.2.1.1), так как в рандомизированных исследованиях адъювантная ХТ у этих пациентов не изучалась. У больных аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода стадии рТюбаяN1–3M0 или рТ3–4N0M0 возможно проведение адъювантной ХТ по принципам, применяемым при раке желудка.

### 3.3.2. Лучевая терапия

Проведение ЛТ в самостоятельном виде (без ХТ) не показано ни до, ни после хирургического лечения в связи с малой эффективностью.

### 3.3.3. Одновременная химиолучевая терапия

#### 3.3.3.1. Предоперационная химиолучевая терапия

Проведение предоперационной ХЛТ при резектабельном РП приводит к статистически значимому повышению частоты радикальных резекций и увеличению продолжительности жизни как при плоскоклеточном РП, так и при аденокарциноме. Нет данных о том, что проведение перед началом ХЛТ неоадъювантной ХТ увеличивает продолжительность жизни больных и поэтому не рекомендуется. Однако у отдельных пациентов (ослабленные, значительная распространенность, невозможность в ближайшее время начать ХЛТ) возможно проведение двух трехнедельных (например, паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>+карбоплатин AUC5 или цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> при плоскоклеточном раке у ослабленных пациентов) или трех-четырёх двухнедельных циклов (например, FLOT (предпочтительно при аденокарциноме), mDCF (предпочтительный режим при плоскоклеточном раке) ХТ, что позволяет у большинства больных уменьшить дисфагию и заранее спланировать ЛТ.

Оптимальной является 3D-конформная дистанционная ЛТ на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ с РОД 1,8–2 Гр и СОД — до 44–45 Гр. Одновременно с ЛТ проводится ХТ на основе цисплатина или карбоплатина (предпочтительно введение паклитаксела 50 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина AUC2 1 раз в неделю в течение 5 недель как лучше переносимой опции по сравнению с режимами на основе фторпиримидинов) (табл. 5). При выраженной дисфагии перед началом курса дистанционной ЛТ выполняют эндоскопическую реканализацию, аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию.

Хирургическое вмешательство обычно выполняют через 6–8 нед. после завершения ХЛТ.

Оптимальным режимом ХЛТ как для плоскоклеточного рака, так и для аденокарциномы, является еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина на протяжении 5-недельного курса дистанционной ЛТ. В крупном рандомизированном исследовании, сравнивавшем эффективность комбинированного и хирургического лечения РП, этот режим в составе предоперационной ХЛТ позволил добиться полной патоморфологической регрессии опухоли у 49% больных плоскоклеточным раком и у 23% больных аденокарциномой

и улучшил общую 5-летнюю выживаемость больных с 34% до 47%. Токсичность режима была приемлемой, послеоперационная летальность в обеих группах составила 4%.

### 3.3.3.2. Послеоперационная химиолучевая терапия

Послеоперационная ХЛТ может быть назначена пациентам в удовлетворительном общем состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1- или R2-резекции). Режимы и дозы радиотерапии аналогичны таковым при самостоятельной ХЛТ (табл. 5).

### 3.3.3.3. Самостоятельная химиолучевая терапия (без хирургического лечения)

Альтернативой хирургическому лечению операбельных местнораспространенных форм РП является ХЛТ, которая позволяет достичь сопоставимой 5-летней общей выживаемости, равной 20–27%. В прямом сравнительном исследовании эффективности и токсичности ХЛТ на основе цисплатина и инфузии 5-фторурацила и хирургического лечения (без ХЛТ), использованных в качестве самостоятельных методов, различий в отдаленных результатах получено не было, но токсичность и летальность после консервативного лечения были значительно ниже. ХЛТ является методом выбора у больных локализованным раком шейного отдела пищевода. Оптимальной является 3D-конформная дистанционная ЛТ на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ, а также на протонных комплексах, работающих с энергией 70–250 МэВ; РОД составляет 1,8–2 Гр, СОД — до 50–55 Гр. За исключением опухолей шейного отдела, при которых СОД может достигать 60–66 Гр, увеличение СОД выше 56 Гр не приводит к улучшению результатов, повышая лишь летальность. В отдельных случаях СОД может быть увеличена до 60 Гр при использовании современных технологий дистанционной ЛТ (IMRT, VMAT). Во время ЛТ проводится ХТ (табл. 5).

При выраженной дисфагии перед началом облучения выполняют эндоскопическую электрореканализацию или аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную микрогастростомию. Альтернативой вышеуказанным методикам при выраженной дисфагии является проведение 2 курсов ХТ, на фоне которой, как правило, наблюдается ее уменьшение. Для коррекции дисфагии перед началом ХЛТ постановка пищеводного стента не рекомендуется, так как это повышает риск перфорации опухоли во время или в ближайшие сроки после окончания ЛТ. В то же время ХЛТ нередко осложняется развитием лучевых эзофагитов и усилением дисфагии, что усугубляет нутритивный дефицит пациента и ухудшает переносимость лечения. В таких ситуациях возможен частичный или полный переход на парентеральное питание, постановка временной пункционной микрогастростомы.

Выбор между ХЛТ (без хирургического лечения) и хирургическим лечением (в сочетании с предоперационной ХЛТ или без нее) зависит от локализации первичной опухоли, функционального состояния больного и опыта хирурга. Для пациентов в общем удовлетворительном состоянии с локализацией опухоли в средней или нижней трети пищевода предпочтительно включение операции в план лечения.

При сохранении жизнеспособной опухоли после самостоятельной ХЛТ или при местном рецидиве возможно выполнение так называемой «спасительной эзофагэктомии». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголаринго-

эзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после ХЛТ рака шейного отдела пищевода.

### 3.4. Нерезектабельный местно-распространенный рак пищевода

#### 3.4.1. Клиническая стадия IVa (T4 или множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах средостения)

Основным методом лечения является самостоятельная ХЛТ. Вовлечение перикарда, плевры, легкого и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

#### 3.4.2. Клиническая стадия IVb (M1 за счет поражения надключичных лимфоузлов)

Основным методом лечения является ХЛТ (режим аналогичен применяемому при операбельных опухолях) без хирургического вмешательства. При морфологически верифицированных метастазах в надключичных лимфатических узлах методом выбора также является самостоятельная ХЛТ (см. раздел 3.3.3.3). У отдельных пациентов данной группы может быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении после предоперационной ХЛТ с включением в объем операции билатеральной шейной лимфодиссекции. Поражение чревных лимфатических узлов также не является противопоказанием к проведению ХЛТ с последующим решением вопроса об оперативном лечении. При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пищеводно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным проведение ХЛТ, допустимо выполнение комбинированных операций или проведение паллиативной ХТ.

**Таблица 5.** Рекомендуемые режимы химиотерапии рака пищевода, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Адьювантная иммунотерапия			
ниволумаб <sup>1</sup>	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1-й день 1-й день	Каждые 2 недели Каждые 4 недели, длительность терапии — 12 месяцев
Одновременная химиолучевая терапия			
цисплатин фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3–4 нед.
паклитаксел карбоплатин	50 мг/м <sup>2</sup> AUC2	1-й день 1-й день	Еженедельно

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
оксалиплатин капецитабин	85 мг/м <sup>2</sup> 1300 мг/м <sup>2</sup> в сут	1-й, 15-й, 29-й день 1–5-й дни каждой недели	
<b>FOLFOX:</b> оксалиплатин кальция фолинат фторурацил фторурацил	85 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно 1600–2000 мг/м <sup>2</sup>	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 недели
паклитаксел фторурацил	45–50 мг/м <sup>2</sup> 300 мг/м <sup>2</sup> в сут.	1-й день, еженедельно 1–4-й дни (96-часовая инфузия), еженедельно	
Пред- или периоперационная химиотерапия при аденокарциномах нижнегрудного отдела пищевода			
<b>FLOT:</b> доцетаксел оксалиплатин кальция фолинат фторурацил <sup>7, 8</sup>	50 мг/м <sup>2</sup> 85 мг/м <sup>2</sup> 200 мг/м <sup>2</sup> 2600 мг/м <sup>2</sup>	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (по 4 цикла до и после операции, предпочтитель- ный режим)
<b>DCF:</b> доцетаксел цисплатин фторурацил <sup>7</sup>	75 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1-й день 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
<b>mDCF:</b> доцетаксел цисплатин кальция фолинат фторурацил фторурацил <sup>7</sup>	40 мг/м <sup>2</sup> 40 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> (по 1000 мг/м <sup>2</sup> в сут.) 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 нед.
цисплатин фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> 1000 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
цисплатин капецитабин	75 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
доцетаксел цисплатин капецитабин <sup>7</sup>	60–75 мг/м <sup>2</sup> 60–75 мг/м <sup>2</sup> 1650 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
оксалиплатин капецитабин <sup>8</sup>	130 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сут.	1 день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
оксалиплатин кальция фолинат фторурацил фторурацил <sup>8</sup>	85 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 2400 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 недели

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Режимы паллиативной химиотерапии			
ниволумаб оксалиплатин капецитабин <sup>2</sup>	360 мг 130 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сут.	1-й день 1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
ниволумаб оксалиплатин кальция фолиат фторурацил фторурацил <sup>2</sup>	240 мг 85 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 2400 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 46-часовая инфузия 1-й день	Каждые 2 недели
пембролизумаб цисплатин фторурацил <sup>3</sup>	200 мг 75–80 мг/м <sup>2</sup> 750–800 мг/м <sup>2</sup> в сут.	1-й день 1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
ниволумаб цисплатин фторурацил <sup>6</sup>	360 мг 75–80 мг/м <sup>2</sup> 750–800 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
доцетаксел цисплатин фторурацил <sup>7</sup>  филграстим	75 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> /сут.  5 мкг/кг	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия) 6–12-й дни	Каждые 3 нед.
доцетаксел оксалиплатин кальция фолиат фторурацил <sup>7,8</sup>	50 мг/м <sup>2</sup> 85 мг/м <sup>2</sup> 200 мг/м <sup>2</sup> 2600 мг/м <sup>2</sup>	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24- часовая инфузия	Каждые 2 нед. (при аденокарциномах)
<b>mDCF:</b> доцетаксел цисплатин кальция фолиат фторурацил  фторурацил <sup>7</sup>	40 мг/м <sup>2</sup> 40 мг/м <sup>2</sup> 400 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> (по 1000 мг/м <sup>2</sup> в сут.) 400 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно	1-й день 1-й день 1-й день 1–2-й день, 48-часовая инфузия  1-й день	Каждые 2 нед.
<b>TP</b> (плоскоклеточный рак): паклитаксел карбоплатин	175 мг/м <sup>2</sup> AUC5	1-й день 1-й день	Каждые 3 нед.
<b>ТС</b> (плоскоклеточный рак): паклитаксел цисплатин	175 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup>	1-й день 1-й день	Каждые 3 нед.
цисплатин капецитабин	75 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 нед.
цисплатин фторурацил	75–80 мг/м <sup>2</sup> 750–800 мг/м <sup>2</sup> в сут.	1-й день 1–5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
<b>XELOX:</b> оксалиплатин капецитабин <sup>а</sup>	130 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки	1-й день 1–14-й дни	Каждые 3 недели
доцетаксел	60–75 мг/м <sup>2</sup>	1-й день	Каждые 3 нед.
доцетаксел цисплатин	75 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup>	1-й день	Каждые 3 нед.
паклитаксел цисплатин фторурацил	175 мг/м <sup>2</sup> 75 мг/м <sup>2</sup> 750–1000 мг/м <sup>2</sup> /сут.	1-й день 1-й день 1–4-й дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
пембролизумаб <sup>4</sup>	2 мг/кг, 200 мг или 400 мг	1-й день	Каждые 3 нед. Каждые 6 нед.
ниволумаб <sup>5</sup>	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1-й день	Каждые 2 нед. Каждые 4 недели

<sup>1</sup> У пациентов с плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5, которым после ХЛТ выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз.

<sup>2</sup> I линия терапии, пациенты с аденокарциномой пищевода и пищеодно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5.

<sup>3</sup> I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 10.

<sup>4</sup> II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 10.

<sup>5</sup> II и последующие линии терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 1.

<sup>6</sup> I линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 TPS $\geq$ 1. Данная комбинация не представлена в клинических рекомендациях Минздрава России.

<sup>7</sup> Режимы часто требуют применения поддержки филграстимом в течение 3–6 дней или эмпег-филграстима п/к однократно или липегфилграстим 6 мг однократно или пегфилграстим 6 мг однократно.

<sup>8</sup> При гиперэкспрессии HER2neu к режимам возможно добавление трастузумаба в стандартных дозах (опция не предусмотрена в КР Минздрава России и инструкции по медицинскому применению препарата трастузумаб).

### 3.5. Клиническая стадия IV (M1, за исключением надключичных лимфоузлов)

Основными задачами лечения больных метастатическим РП являются улучшение качества жизни путем устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли, и увеличение продолжительности жизни. Оценка эффективности различных режимов ХТ у этой категории больных затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. По этой же причине сложно оценить и тот выигрыш, который дает ХТ по сравнению с симптоматической терапией. ХТ рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла) при отсутствии выраженной (III–IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание. В последнем

случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация). При дисфагии I–II степени ХТ позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда больных уже к концу первого курса.

Наиболее эффективными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны. При аденокарциномах также эффективны оксалиплатин, иринотекан, трастузумаб (при гиперэкспрессии HER2). Лечение IV стадии аденокарцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода проводится по принципам лечения рака желудка (см. соответствующую главу).

При плоскоклеточных раках стандартным режимом ХТ остается комбинация цисплатина с инфузией 5-фторурацила или капецитабином, частота объективных эффектов при использовании подобных режимов составляет около 35%, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес. Карбоплатин уступает цисплатину по непосредственной эффективности, что ограничивает его применение вне программ ХЛТ.

У больных плоскоклеточным раком с гиперэкспрессией PD-L1 добавление к комбинации цисплатина и фторурацила пембролизумаба (при CPS $\geq$ 10) или ниволумаба (при TPS $\geq$ 1) в I линии лечения статистически значимо улучшает показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

У больных аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS $\geq$ 5 добавление ниволумаба к комбинациям FOLFOX или XELOX в I линии терапии приводит к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Применение таксанов возможно в составе двухкомпонентных схем с цисплатином или трехкомпонентных комбинаций (с цисплатином и фторпиримидинами). В последнем случае ценой большей токсичности удается повысить объективный эффект до 48%, однако приводит ли это к увеличению продолжительности жизни — не известно.

Оптимальная продолжительность ХТ первой линии неизвестна. При стабилизации процесса на фоне ХТ обычно проводятся 4 курса, в случае достижения объективного эффекта — 6 курсов.

Стандартной ХТ II линии не существует. Ее проведение возможно лишь у отдельных пациентов в общем удовлетворительном состоянии, отвечавших на ранее проводимую ХТ.

При высоком уровне микросателлитной нестабильности в опухоли (MSI-H) может быть назначен пембролизумаб, позволяющий обеспечить достижение длительной ремиссии у значительной части больных. По данным рандомизированных исследований у пациентов с плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 (CPS $\geq$ 10 для пембролизумаба или TPS $\geq$ 1 для ниволумаба) применение пембролизумаба и ниволумаба статистически значимо улучшило продолжительность жизни по сравнению с таксанами.

Другими вариантами II линии является монотерапия таксанами. В небольшом рандомизированном исследовании еженедельный паклитаксел показал преимущество перед доцетакселом каждые 3 недели. У сохраненных пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, предлеченных таксанами, препаратами платины и фторурацилом, возможно применение режимов с включением иринотекана (монотерапия, комбинация с фторпиримидинами). Рекомендуемые режимы паллиативной ХТ представлены в табл. 5.

### 3.6. Паллиативное лечение

Наиболее частым симптомом РП является дисфагия. Необходимость ее устранения может возникать на всех этапах лечения и достигается различными методами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, ФДТ), ЛТ (дистанционная или брахитерапия), постановкой внутрипросветных стентов. Эндоскопические процедуры дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в тех случаях, когда в ближайшее время будет начато лечение с предполагаемой высокой эффективностью (хирургическое, лекарственное, лучевое).

В тех случаях, когда излечение больного невозможно, оптимальными вариантами коррекции дисфагии является брахитерапия, стентирование пищевода или дистанционная ЛТ. Паллиативная ХЛТ не имеет явных преимуществ по сравнению с ЛТ (без ХТ) и сопряжена с большей токсичностью. По результатам исследования, стентирование пищевода позволяет быстрее достичь желаемых эффектов, однако при большем сроке наблюдения в сравнении с брахитерапией частота осложнений (миграция стента, боли, перфорация, желудочно-пищеводный рефлюкс) оказалась выше, а частота полного купирования дисфагии — несколько ниже. При развитии пищеводно-бронхиальных или медиастинальных свищей постановка покрытых стентов позволяет купировать данные осложнения у 70–100% больных.

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ

Наблюдение показано больным для раннего выявления рецидива в пищеводе с целью последующего выполнения хирургического вмешательства, либо рецидива в средостении с целью проведения ХЛТ.

- Стадия I (после эндоскопических резекций слизистой/подслизистого слоя) и стадии II–III (после самостоятельной ХЛТ, кандидаты для эзофагэктомии в случае рецидива): ЭГДС — каждые 3–4 мес. в течение первых двух лет, каждые 6 мес. — в течение третьего года, далее — ежегодно до общей продолжительности наблюдения 5 лет. КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости — каждые 6 мес. в течение первых 2 лет, далее — ежегодно до общей продолжительности наблюдения 5 лет.
- Стадия I–III (после хирургического лечения с или без химиотерапией или химиолучевой терапией): КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости — каждые 6–12 мес. в течение первых 3 лет (определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации), далее — визиты при развитии клинических симптомов.

Другие методы обследований у остальных категорий пациентов рекомендуется выполнять при наличии клинических показаний.

Выполнение ПЭТ/КТ и определение маркеров в сыворотке крови для наблюдения за пациентами не рекомендуется.