

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-12>

Цитирование: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и соавт. Рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):221–240.

РАК ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

В данном разделе указаны критерии оценки клинической значимости применения дорогостоящей противоопухолевой лекарственной терапии в соответствии со шкалой, разработанной экспертной группой (стр. 6). В тексте они обозначены, как магнитуда клинической значимости (МКЗ)

Коллектив авторов: Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гамаюнов С.В., Кононец П.В., Левченко Е.В., Федянин М.Ю., 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 azygos

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 паразофагеальные (выше v. azygos);
- бифуркационные;
- нижние паразофагеальные (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	Локализация в пищеводе	Анатомические границы		Типичное расстояние от резцов, см.
	Код ICD-O-3	Название	Границы	
Шейный отдел	C15.0	Верхняя треть	От глотки до яремной вырезки грудины	15–20
Грудной отдел	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	C15.5	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 стадияруются 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 стадияруются 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
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
					T4a	N0, N1	M0

Клиническая (с)				Патогистологическая (р)			
стадия IVa	T1–T4b	N2	M0	стадия IVa	T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0		T4b	любая N	M0
	любая T	N3	M0		любая T	N3	M0
стадия IVb	любая T	любая N	M1	стадия IVb	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, аутофлюоресценция.
- Мультифокальная биопсия опухоли (не менее 5 фрагментов) с патоморфологическим исследованием опухолевой ткани.
- 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 лимфоколлекторов; для более точного предоперационного стадирования и определения тактики лечения возможно выполнение пункционной биопсии медиастинальных лимфатических узлов.
- ПЭТ-КТ (с ¹⁸ФДГ) малоинформативна для определения состояния первичной опухоли (T) 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 ранее выполненных методов визуализации;

при аденокарциноме желудка ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -FAPI показало лучшую диагностическую точность по сравнению с ^{18}F ДГ ПЭТ-КТ, что может быть экстраполировано и на аденокарциномы пищевода и кардии.

- Молекулярно-генетическое тестирование:

11) при патологоанатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала:

- при локализованной аденокарциноме пищевода, когда планируется проведение предоперационной химиотерапии, рекомендуется определение в опухоли экспрессии HER2neu, статуса MSI/dMMR (методом ПЦР или ИГХ);
- рекомендуется определение в опухоли экспрессии PD-L1 (CPS) для планирования послеоперационной иммунотерапии ниволумабом при II–III стадии (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) после предоперационной химиолучевой терапии;
- при планировании паллиативной ХТ при плоскоклеточном раке рекомендуется определение экспрессии PD-L1 (TPS и CPS), при аденокарциноме рекомендуется определение статуса dMMR/MSI (ИГХ или ПЦР), экспрессии PD-L1 (CPS) и экспрессии HER2. При экспрессии HER2neu2+ с целью подтверждения амплификации гена рекомендуется выполнение FISH или CISH. В качестве дополнительного молекулярно-генетического тестирования может быть выполнено ИГХ определение NTRK с последующим подтверждением позитивных результатов FISH или CISH.

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 (отказа 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 радикального курса ХЛТ возможно выполнение хирургического лечения, максимальный объем которого может соответствовать ларингофарингоэзофагэктомии с различными вариантами пластики пищевода и последующим голосовым протезированием.

Основным видом операции при РП является субтотальная резекция пищевода с одномоментной внутриплевральной пластикой стеблем желудка 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. Для пластики пищевода может быть использован сегмент толстой или тонкой кишки.

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 II типа по Зиверту с переходом опухоли на пищевод более 3,0 см тактика хирургического лечения аналогична таковой при раке I типа по Зиверту.

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.

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

При IIB–III стадиях рака пищевода (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3–5 см, 3 степень злокачественности), cT1–2N1–3M0, cT3–4N0–3M0) рекомендуется сочетание хирургического лечения с лекарственной и/или химиолучевой терапией: предоперационная химиолучевая терапия или предоперационная химиотерапия (при плоскоклеточном раке), периоперационная химиотерапия (при аденокарциноме) либо самостоятельная химиолучевая терапия (при противопоказаниях к хирургическому лечению, при опухолях шейного отдела пищевода)

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, таб. 5) оказалось при незапланированном анализе эффективнее, 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) (таб. 5).

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода оптимальным является проведение 8 курсов (16 нед.) периоперационной ХТ, при которой 4 курса ХТ назначаются до операции, а 4 курса — после нее. В рандомизированном исследовании ESOPEC периоперационная терапия в режиме FLOT (5-фторурацил + кальция фолиат + оксалиплатин + доцетаксел, таб. 5) продемонстрировала значительно большую частоту полных патоморфологических регрессий опухоли и увеличение продолжительности жизни по сравнению с химиолучевой терапией по программе CROSS (еженедельный паклитаксел + карбоплатин). У отдельных пациентов (выраженная положительная динамика, хорошая переносимость) возможно проведение полного неoadъюванта (до 16 недель терапии).

У пациентов, неспособных перенести режим FLOT, возможно периоперационное (предпочтительно) применение режимов на основе оксалиплатина, фторурацила и капецитабина: режимы FOLFOX, XELOX либо выполнение на первом этапе хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиотерапией вышеуказанными режимами (отсутствуют убедительные данные преимущества периоперационного подхода по сравнению с послеоперационным). В качестве альтернативы таким пациентам может предложена предоперационная ХЛТ режимом CROSS.

При выявлении в опухоли MSI возможно применение предоперационной химиоиммунотерапии (до 16–18 недель режимами FLOT, FOLFOX или XELOX с добавлением

ниволумаба или пембролизумаба к любому из данных режимов, комбинации ипилимумаба с ниволумабом), а при противопоказаниях к химиотерапии — монотерапии ниволумабом или пембролизумабом.

При выявлении в аденокарциномах гиперэкспрессии HER2neu к режимам химиотерапии FLOT (предпочтительно), FOLFOX или XELOX возможно добавление трастузумаба). В послеоперационном периоде в такой ситуации продолжение иммунотерапии или трастузумаба не рекомендуется. Имеющиеся данные об интеграции трастузумаба и иммунотерапии в предоперационную химиотерапию свидетельствуют о значимом росте частоты полных патоморфологических ответов, влияние их на продолжительность жизни пока не известно. 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 ≥ 5 (предпочтительно тестирование послеоперационного материала), получивших предоперационную ХЛТ и не достигших после R0-резекции полного лечебного патоморфоза, проведение адъювантной терапии ниволумабом на протяжении 1 года после операции приводит к статистически значимому увеличению безрецидивной выживаемости (МКЗ C1)¹.

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 pT_{любая}N1-3M0 или pT3-4N0M0 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

Для улучшения общей выживаемости пациентам с диагнозом плоскоклеточный рак пищевода и пищеводно-желудочного перехода IIB–III стадий (cT2N0M0 высокого риска (наличие лимфоваскулярной инвазии, размер опухоли свыше 3–5 см, 3 степень злокачественности), cT3–4N0–3M0, cT1–2N1–3M0)) рекомендуется проведение предоперационной ХЛТ.

При плоскоклеточном раке пищевода предоперационная химиолучевая терапия наряду с предоперационной химиотерапией являются равнозначными вариантами лечения, первая может иметь некоторые преимущества при локализации опухоли

¹ *Магнитуда клинической значимости.*

в верхней трети пищевода. При аденокарциноме пищевода предоперационная химиолучевая терапия уступает по эффективности периоперационной химиотерапии FLOT и поэтому может применяться лишь при невозможности проведения периоперационной химиотерапии.

Нет данных о том, что проведение перед началом ХЛТ неоадьювантной 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/м² + карбоплатин AUC5 (менее предпочтительно) или паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² при плоскоклеточном раке у ослабленных пациентов) или трех-четырёх двухнедельных циклов FOLFOX или 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 лучевая терапия на линейных ускорителях с энергией 6–18 МэВ с РОД 1,8–2 Гр и СОД — до 41,4–50 Гр. Одновременно с ЛТ проводится ХТ на основе цисплатина или карбоплатина (предпочтительно введение паклитаксела 50 мг/м² и карбоплатина AUC2 1 раз в неделю в течение 5 недель как лучше переносимой опции по сравнению с режимами на основе фторпиримидинов) (табл. 5). В крупном рандомизированном исследовании CROSS, 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%.

При выраженной дисфагии перед началом курса дистанционной ЛТ выполняют эндоскопическую электрореканализацию, аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию. Для коррекции дисфагии перед началом химиолучевой терапии не рекомендуется постановка пищеводного стента-эндопротеза, так как это повышает риск развития перфорации опухоли во время облучения.

Хирургическое вмешательство обычно выполняют через 6–8 нед. после завершения ХЛТ. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, в случае регистрации полного клинического ответа (по данным ЭГДС и КТ) после химиолучевой терапии возможна тактика динамического наблюдения с выполнением хирургического лечения в случае регистрации местного рецидива заболевания. По результатам рандомизированного исследования SANO (хирургическое лечение или наблюдение после достижения полного клинического ответа на ХЛТ) у половины пациентов в дальнейшем развился местный рецидив, в 89% таких случаев удалось выполнить хирургическое вмешательство. Показатели общей выживаемости в обеих группах не различались.

3.3.3.2. Послеоперационная химиолучевая терапия

Проведение послеоперационной лучевой или химиолучевой терапии рутинно не рекомендуется. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода послеоперационная

химиолучевая терапия может быть проведена после R1- или R2-резекций при условии восстановления состояния пациента после операции, хотя и отсутствуют убедительные данные о ее влиянии на общую выживаемость. У пациентов с аденокарциномой роль послеоперационной химиолучевой терапии после R1- или R2-резекций четко не определена и может рассматриваться в качестве добавления к послеоперационной химиотерапии. 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 50–56 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). Одновременно с 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 пищевода 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.

После самостоятельной ХЛТ в случаях сохранения жизнеспособной опухоли, при местном рецидиве после ХЛТ или при задержке оперативного вмешательства после индукционной ХЛТ более чем на 3 мес. оперативное вмешательство классифицируется как «спасительная эзофагэктомия». 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. Основные режимы химиотерапии, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией в лечении рака пищевода

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Адьювантная иммунотерапия			
Ниволумаб ¹	3 мг/кг или 240 мг или 480 мг	1 день 1 день	Каждые 2 недели Каждые 4 недели, длительность терапии — 12 месяцев
Одновременная химиолучевая терапия			
Цисплатин Фторурацил	75 мг/м ² 1000 мг/м ² в сут.	1 день 1–4 дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3–4 нед.
Паклитаксел Карбоплатин	50 мг/м ² AUC2	1 день 1 день	Еженедельно

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Оксалиплатин Капецитабин	85 мг/м ² 1300 мг/м ² в сут.	1, 15, 29 день 1–5 дни каждой недели	
FOLFOX: Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	85 мг/м ² 200 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно 1600 мг/м ²	1 день 1 день 1 день 1–2 дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 недели
Паклитаксел Фторурацил	50 мг/м ² 300 мг/м ² в сутки	1 день, 1–4 дни (96-часовая инфузия),	еженедельно еженедельно
Пред- или периперационная химиотерапия			
FLOT: Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил ^{7,8}	50 мг/м ² 85 мг/м ² 200 мг/м ² 2600 мг/м ²	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (по 4 курса до и после операции, предпочтительный режим)
DCF: Доцетаксел Цисплатин Фторурацил ⁸	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил	40 мг/м ² 40 мг/м ² 400 мг/м ² 2000 мг/м ² (по 1000 мг/м ² в сут.) 400 мг/м ² 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 ² 1000 мг/м ² в сутки	1 день 1–4 дни (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Цисплатин Капецитабин	80 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин Капецитабин	60–75 мг/м ² 60–75 мг/м ² 1650 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
Режимы паллиативной химиотерапии			
Ниволумаб Цисплатин Фторурацил ³	3 мг/кг или 240 мг 75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Ниволумаб Паклитаксел Цисплатин ³	3 мг/кг или 240 мг 175 мг/м ² 75 мг/м ²	1 день 1 день 1 день	Каждые 3 нед.
Ниволумаб Оксалиплатин Капецитабин ^{2,5}	360 мг 130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Ниволумаб Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ^{2,5}	3 мг/кг или 240 мг 85 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно	1 день 1 день 1 день 1 день, 46-часовая инфузия 1 день	Каждые 2 недели
Пембролизумаб Цисплатин Фторурацил ³	2 мг/кг или 200 мг 75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Пембролизумаб Паклитаксел Цисплатин ³	2 мг/кг или 200 мг 175 мг/м ² 75 мг/м ²	1 день 1 день 1 день	Каждые 3 нед.
Пембролизумаб Оксалиплатин Капецитабин ^{5,6}	2 мг/кг или 200 мг 130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
Пембролизумаб Трастузумаб Оксалиплатин Капецитабин ^{5,9}	2 мг/кг или 200 мг 8 мг/кг в первую неделю, далее по 6 мг/кг 130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин Фторурацил ⁸	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил ⁷	50 мг/м ² 85 мг/м ² 200 мг/м ² 2600 мг/м ²	1-й день 1-й день 1-й день 1-й день, 24-часовая инфузия	Каждые 2 нед. (при аденокарциномах)
mDCF: Доцетаксел Цисплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил** [46]	40 мг/м ² 40 мг/м ² 400 мг/м ² 2000 мг/м ² (по 1000 мг/м ² в сут.) 400 мг/м ² 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.
DCF: Доцетаксел Цисплатин Фторурацил ⁸	75 мг/м ² 75 мг/м ² 750 мг/м ² /сут.	1-й день 1-й день с 1-го по 5-й дни (120-часовая инфузия, в сутки 24-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
ТС (плоскоклеточный рак): Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/м ² AUC5	1 день 1 день	Каждые 3 нед.
Цисплатин Капецитабин	75–80 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.

Схема	Разовая доза	Дни введения	Повторяемость (цикличность)
Цисплатин Фторурацил	75–80 мг/м ² 750–800 мг/м ² в сут.	1 день 1–5 дни (120-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
XELOX: Оксалиплатин Капецитабин ⁷	130 мг/м ² 2000 мг/м ² в сут.	1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
FOLFOX: Оксалиплатин Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ⁷	85 мг/м ² 400 мг/м ² 400 мг/м ² в/в струйно 2400 мг/м ²	1 день 1 день 1 день 1–2 дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 недели
Доцетаксел	75 мг/м ²	1 день	Каждые 3 нед.
FOLFIRI: Иринотекан Кальция фолинат Фторурацил Фторурацил ¹⁰	180 мг/м ² 125 мг/м ² 400 мг/м ² 2400 мг/м ²	1 день 1 день 1 день 1–2 дни (48-часовая инфузия)	Каждые 2 недели
XELIRI: Иринотекан Капецитабин ¹⁰	200 мг/м ² 1600 мг/м ² в сут.	1 день 1–14 дни	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Цисплатин	70 мг/м ² 70 мг/м ²	1 день	Каждые 3 нед.
Паклитаксел Цисплатин Фторурацил	175 мг/м ² 75 мг/м ² 750–1000 мг/м ² в сут.	1 день 1 день 1–4 (96-часовая инфузия)	Каждые 3 нед.
Пембролизумаб ⁴	2 мг/кг или 200 мг 400 мг	1 день 1 день	Каждые 3 нед. Каждые 6 нед.
Ниволумаб ⁴	3 мг/кг или 240 мг 480 мг	1 день	Каждые 2 нед. Каждые 4 нед.

¹ У пациентов плоскоклеточным раком или аденокарциномой пищевода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5, которым после проведенной химиолучевой терапии выполнено хирургическое вмешательство в объеме R0 и не достигнут полный лечебный патоморфоз.

² У пациентов аденокарциномой пищевода и пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5 или MSI.

³ Первая линия терапии, пациенты плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 или TPS ≥ 1%.

⁴ Вторая и последующие линии терапии, у пациентов плоскоклеточным раком с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 или TPS ≥ 1%..

⁵ Режим может быть использован в качестве неоадъювантной/периоперационной химиотерапии у пациентов с MSI аденокарциномами.

⁶ В качестве первой линии терапии у пациентов с аденокарциномой с CPS ≥ 10 или MSI.

⁷ При гиперэкспрессии HER2neu к режимам возможно добавление трастузумаба в стандартных дозах.

⁸ Режим требует применения поддержки филграстимом в течение 3–6 дней или эмпегфилграстима п/к однократно или лиегфилграстим 6 мг однократно или пэгфилграстим 6 мг однократно. Начало применения колониестимулирующих факторов допускается сразу после завершения инфузии фторурацила.

⁹ Первая линия, аденокарцинома, гиперэкспрессия HER2неи в сочетании с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 .

¹⁰ Вторая линия терапии плоскоклеточного рака пищевода, особенно у пациентов, не получавших ранее фторурацил или капецитабин.

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

Основными задачами лечения пациентов метастатическим раком пищевода являются улучшение качества жизни путем устранения симптомов, обусловленных ростом опухоли, и увеличение продолжительности жизни. Оценка эффективности различных режимов химиотерапии этой категории пациентов затруднена в связи с отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. Химиотерапия рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–2 балла) при отсутствии выраженной (III–IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация, гастростомия). При дисфагии I–II степени химиотерапия позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда пациентов уже к концу первого курса.

Наиболее эффективными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны, пембролизумаб и ниволумаб (при экспрессии PD-L1), иринотекан. При аденокарциномах также эффективны оксалиплатин (эффективнее и менее токсичнее цисплатина), трастузумаб (при гиперэкспрессии HER2). Дозы кальция фолината в режимах с инфузионным фторурацилом плохо научно обоснованы, имеющиеся ограниченные данные говорят о возможности применения меньших фиксированных доз (например, 100 мг) в случае дефектуры и дефицита препарата.

Лечение IV стадии аденокарцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода проводится по принципам лечения рака желудка (см. соответствующие клинические рекомендации).

При плоскоклеточных раках пищевода стандартным режимом химиотерапии остается комбинация цисплатина с инфузией фторурацила или капецитабином, либо комбинация паклитаксела с препаратами платины (цисплатин — предпочтительно, карбоплатин — при противопоказаниях к цисплатину) (режимы указаны в табл. 5). Частота объективных эффектов при использовании подобных режимов составляет около 35 %, а продолжительность жизни не превышает 6–8 мес.

Применение таксанов возможно в составе двухкомпонентных схем с цисплатином или трехкомпонентных комбинаций (с цисплатином и фторурацилом). В последнем случае ценой большей токсичности удастся повысить объективный эффект до 48 %, однако к удлинению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность химиотерапии первой линии плоскоклеточного рака пищевода неизвестна. При стабилизации процесса на фоне химиотерапии обычно проводится 12 недель, в случае достижения объективного эффекта — до 18 недель.

Химиоиммунотерапия

В рандомизированных исследованиях было показано достоверное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости от добавления пембролизумаба и ниволумаба к комбинации цисплатина и фторурацила в первой линии у пациентов плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 $TPS \geq 1$ или $CPS \geq 1$ (МКЗ I-A1). Равноэффективной альтернативой комбинации цисплатина с фторурацилом и анти-PD1 антителами может быть режим паклитаксел + цисплатин. У ослабленных пациентов — не кандидатов для цисплатина — допустимо в этой комбинации замена цисплатина на карбоплатин, хотя доказательная база для данного подхода при раке пищевода ограничена.

У пациентов с метастатической аденокарциномой пищевода и кардии с экспрессией PD-L1 $CPS \geq 5$ добавление ниволумаба к комбинациям FOLFOX или XELOX в первой линии терапии приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (МКЗ I-A1). В дополнении к действующим клиническим рекомендациям по лечению рака желудка, у пациентов с метастатической аденокарциномой пищевода и кардии с экспрессией PD-L1 $CPS \geq 10$ возможно добавление пембролизумаба к комбинации XELOX (в качестве альтернативы режиму XELOX можно использовать и комбинацию FOLFOX), что в первой линии терапии приводит к достоверному улучшению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (МКЗ I-A1).

HER2neu-позитивная аденокарцинома пищевода и кардии

У пациентов с гиперэкспрессией HER2neu (3+ по данным иммуногистохимического исследования или 2+ с подтверждением амплификации гена) к режимам химиотерапии рекомендуется добавление трастузумаба, что повышает продолжительность жизни (МКЗ I-A1). При сочетании гиперэкспрессии HER2neu и PD-L1 ($CPS \geq 1$) возможно применение комбинации XELOX + пембролизумаб + трастузумаб (МКЗ I-C1), что увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с комбинацией XELOX + трастузумаб (в качестве альтернативы режиму XELOX можно использовать комбинацию FOLFOX).

Вторая и последующие линии терапии

Стандартной химиотерапии второй линии плоскоклеточного рака пищевода не существует. Ее проведение возможно лишь у отдельных пациентов в общем удовлетворительном состоянии, отвечавших на ранее проводимую химиотерапию. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 10$ или $TPS \geq 1\%$) и не получавших в первой линии иммунотерапию, применение пембролизумаба (МКЗ I-A1) и ниволумаба (МКЗ I-C1) достоверно улучшило продолжительность жизни по сравнению с терапией по выбору исследователя. Другими вариантами второй линии является монотерапия таксанами. Лечение аденокарциномы пищевода и кардии во второй и последующих линиях проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению рака желудка.

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.

- 1. Анамнез и физикальный осмотр
- 2. ЭГДС с биопсией
- 3. КТ ОГК и ОБП с в/в контрастированием

ПО ПОКАЗАНИЯМ:

- Фиброскопия верхних дыхательных путей + бронхоскопия (при опухолях выше уровня бифуркации трахеи)
- Рентгенография пищевода с контрастированием (при недостаточности данных ЭГДС, стенозирующих опухолях)
- Эндоскопическая сонография (для оценки глубины инвазии при опухолях без отдаленных метастазов)
- ПЭТ-КТ (при отсутствии отдаленных метастазов)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Локализованная аденокарцинома

- HER2neu, MSI

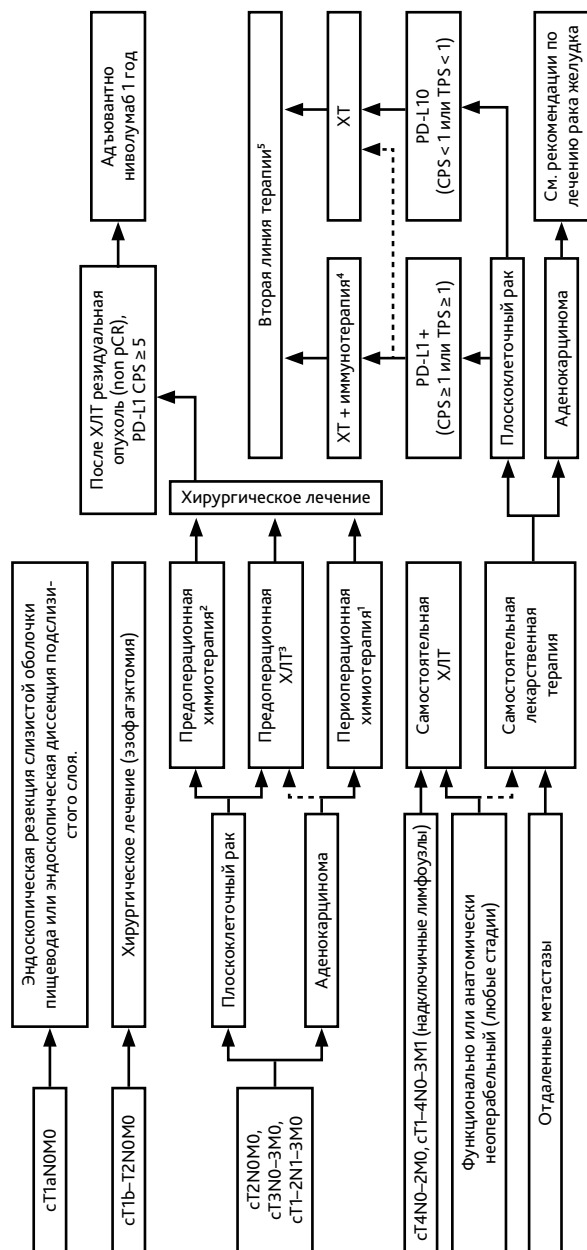
Метастатический плоскоклеточный рак

- PD-1L (TPS, CPS)

Метастатическая аденокарцинома

- HER2neu, PD-1L (CPS), MSI

Рисунок 1. Диагностика рака пищевода



¹ 3 курса DCF или 4 курса mDCF.

² Режим CROSS: одновременно паклитаксел 50 мг/м² + карбоплатин AUC2 ежедневно + лучевая терапия до СОД 41, 4Гр

³ По 4 курса FLOT до и после операции; при MSI или HER2neu + возможно добавление к ХТ иммунотерапии или трастузумаба;

⁴ ХТ на основе цисплатина + фторпиридин или + паклитаксел с добавлением ниволумаба или пембролизумаба (п. 3.5, режимы в табл. 5);

⁵ Если в I линии не было иммунотерапии — ниволумаб или пембролизумаб при PD-L1 + (PD-L1 CPS ≥ 10 или TPS ≥ 1%); если была иммунотерапия или PD-L10-монотерапия таксанами (режимы в табл. 5)

Рисунок 2. Лечение рака пищевода