

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА

## ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ

Оптимальный план обследования для постановки диагноза, определения клинической стадии и выработки лечебного плана должен включать в себя следующие процедуры:

- Основным методом диагностики является эзофагогастродуоденоскопия, которая позволяет получить материал для морфологического подтверждения диагноза, а также оценить распространенность первичной опухоли по пищеводу. С целью повышения информативности метода в настоящее время могут применяться такие методики, как хромоэндоскопия, эндоскопия в узко-спектральном пучке света, аутофлюоресценция.
- Эндосонография (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.
- Рентгеноконтрастное исследование пищевода.
- Для оценки состояния регионарных лимфоузлов и исключения отдаленных метастазов выполняется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. По сравнению с эндо-УЗИ она 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.
- Совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с <sup>18</sup>F-дезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ) малоинформативна для определения T- и N-статуса, но демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность в обнаружении отдаленных метастазов по сравнению с КТ. ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять в случае, если у пациента по данным КТ нет отдаленных метастазов (M1).
- Фибробронхоскопия выполняется для исключения инвазии в трахею и главные бронхи при опухолях пищевода, расположенных на уровне или выше ее бифуркации. Кроме того бронхоскопия и эндоскопия верхних дыхательных путей у пациентов с плоскоклеточным раком позволяет исключить вторую опухоль области головы и шеи.

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: эхокардиографию, холтеровское мониторирование, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ сосудов, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невропатолога и т.п.).

## КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

### КЛАССИФИКАЦИЯ МКБ-О

- C15 Злокачественное новообразование пищевода
- C15.0 Шейного отдела пищевода
- C15.1 Грудного отдела пищевода
- C15.2 Абдоминального отдела пищевода
- C15.3 Верхней трети пищевода
- C15.4 Средней трети пищевода
- C15.5 Нижней трети пищевода
- C15.8 Поражение пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C15.9 Поражение пищевода неуточненное

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее частыми морфологическими формами являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома.

Крайне редко встречаются аденокистозный рак, мукоэпидермоидный рак, карциносаркома, мелкоклеточный рак и меланома.

### СТАДИРОВАНИЕ РАКА ПИЩЕВОДА ПО СИСТЕМЕ TNM

Опухоль пищеводножелудочного соустья, эпицентр которой находится непосредственно на уровне Z-линии (1 см выше и 2 см ниже) или в пределах 5 см ниже с распространением на пищевод классифицируется как рак пищевода.

В стадировании рака пищевода Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) и Международного противоракового союза (UICC) используются идентичные критерии TNM:

- Tis** карцинома in situ/дисплазия высокой степени (ВД)
- T1** прорастание опухоли в собственную пластинку или подслизистый слой
  - T1a** собственная пластинка или мышечная пластинка слизистой оболочки
  - T1b** подслизистый слой.
- T2** прорастание в мышечный слой

- T3** прорастание в адвентицию  
**T4** прорастание прилегающих структур  
**T4a** – плевра, брюшина, перикард, диафрагма;  
**T4b** – прилежащие органы: аорта, позвонки, трахея.  
**N0** нет метастазов в регионарных лимфоузлах  
**N1** поражение 1-2 регионарных лимфоузлов  
**N2** поражение 3-6 регионарных лимфоузлов  
**N3** поражение 7 и свыше регионарных лимфоузлов.  
**M1** наличие отдаленных метастазов.

Регионарными являются следующие группы лимфатических узлов:

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

Поражение чревных лимфоузлов не является противопоказанием к проведению химиолучевой терапии и решения вопроса об оперативном лечении.

Степень дифференцировки опухоли:

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

Локализация верхнего полюса опухоли:

- шейный отдел – < 20 см от резцов  
верхнегрудной отдел – 20-25 см от резцов  
среднегрудной отдел – 25-30 см от резцов  
нижне-грудной отдел – 30-40 см от резцов

Опухоль пищеводно-желудочного соустья согласно классификации Siewert подразделяется на 3 типа:

- I тип** – аденокарцинома дистального отдела пищевода (часто ассоциируется с пищеводом Barrett's), центр которой расположен в пределах от 1 до 5 см выше Z – линии.
- II тип** – истинная аденокарцинома зоны пищеводно – желудочного перехода (истинный рак кардии), центр опухоли расположен в пределах 1 см выше и 2 см ниже от Z – линии.
- III тип** – рак с локализацией основного массива опухоли в субкардиальном отделе желудка (от 2 до 5 см от Z – линии) и возможным вовлечением дистальных отделов пищевода.

Опухоли пищеводно-желудочного соустья I и II типа по Siewert подлежат алгоритмам лечения соответствующим раку пищевода. Опухоли III типа подлежат алгоритмам лечения, соответствующим раку желудка.

Ниже представлено распределение по стадиям для рака пищевода по анатомическим и прогностическим критериям.

Основные различия между 6-м (2002) и 7-м (2010) вариантами классификации TNM состоят в выделении отдельных гистологических групп. Эти изменения были внесены после анализа хирургического лечения 4627 пациентов по поводу рака пищевода и кардиоэзофагеального соустья.

## ПЛОСКОКЛЕТочный РАК

группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности (G)	Локализация опухоли
0	Tis, ВСД	N0	M0	I, X	Любая
IA	T1	N0	M0	I, X	Любая
IB	T1	N0	M0	2-3	Любая
	T2-3	N0	M0	I, X	Нижняя треть
IIA	T2-3	N0	M0	I, X	Верхняя, средняя треть
	T2-3	N0	M0	2-3	Нижняя треть
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Верхняя, средняя треть
	T1-2	N1	M0	Любая	Любая
IIIA	T1-2	N2	M0	Любая	Любая
	T3	N1	M0	Любая	Любая
	T4a	N0	M0	Любая	Любая
IIIB	T3	N2	M0	Любая	Любая
IIIC	T4a	N1-2	M0	Любая	Любая
	T4b	Любое	M0	Любая	Любая
	Любое	N3	M0	Любая	Любая
IV	Любое	Любое	M1	Любая	Любая

## АДЕНОКАРЦИНОМА

группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	Степень злокачественности (G)
0	Tis, ВСД	N0	M0	1
IA	T1	N0	M0	1, 2
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1, 2
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Любая
	T1-2	N1	M0	Любая
IIIA	T1-2	N2	M0	Любая
	T3	N1	M0	Любая
	T4a	N0	M0	Любая
IIIB	T3	N2	M0	Любая
IIIC	T4a	N1-2	M0	Любая
	T4b	Любое	M0	Любая
	Любое	N3	M0	Любая
IV	Любое	Любое	M1	Любая

## ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основным методом лечения является хирургический, однако неудовлетворительные отдаленные результаты заставляют комбинировать операцию с химиотерапией или предоперационной химиолучевой терапией.

### СТАДИЯ I-IIA (T1-3N0M0)

Основным методом лечения является хирургический. Лишь при невозможности хирургического лечения (локализация опухоли в шейном отделе пищевода, функциональные противопоказания к хирургическому лечению) проводится химиолучевая терапия в самостоятельном варианте (см. ниже).

Основным видом операции является трансторакальная 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 (типа Льюиса). В некоторых клиниках, в качестве альтернативы выполняются трансхиатальные резекции пищевода, которые не могут претендовать

на радикальность. Они не должны применяться у пациентов раком грудного отдела пищевода, поскольку из лапаротомного доступа невозможна адекватная медиастинальная лимфодиссекция выше бифуркации трахеи. Другим путем уменьшения числа хирургических осложнений является минимально инвазивная (торако-лапароскопическая) или гибридная (торакотомия+лапароскопия или торакоскопия+лапаротомия) эзофагэктомия или робот-ассистированная резекция пищевода.

При росте опухоли в пределах слизистой оболочки (T1) возможно выполнение эндоскопической резекции в пределах слизистой оболочки или подслизистого слоя. Эндоскопическая резекция является методом выбора при carcinoma in situ и при тяжелой дисплазии. Кроме того, метод успешно применяется при опухолях пищевода, не выходящих за пределы слизистой, у больных, имеющих значительный риск хирургических осложнений. При этом 5-летняя выживаемость достигает 85-100%.

## СТАДИЯ IIB-III (T1-2N1M0; T3N1M0)

**Варианты лечения:** хирургическое; предоперационная химиотерапия + хирургическое лечение; предоперационная химиолучевая терапия + хирургия.

Результаты одного хирургического лечения более распространенных стадий остаются неудовлетворительными, 5 лет переживают лишь около 20% больных. В целях улучшения результатов используются различные сочетания лекарственной и лучевой терапий (предоперационная химиотерапия, предоперационная химиолучевая терапия, самостоятельная химиолучевая терапия).

## ХИМИОТЕРАПИЯ

### А. Предоперационная (неoadъювантная химиотерапия) химиотерапия

Роль предоперационной химиотерапии при раке пищевода остается противоречивой. Недавний метаанализ рандомизированных исследований показал достоверный выигрыш от ее проведения при аденокарциноме, тогда как при плоскоклеточном раке он представляется минимальным.

При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода наиболее оправдано проведение периоперационной химиотерапии, когда 2-3 курса химиотерапии назначаются до операции, а 3-4 курса – после нее. При выявлении гиперэкспрессии HER 2 neu в режимы терапии включается трастузумаб в стандартных дозах.

### Б. Послеоперационная (адъювантная) химиотерапия

При плоскоклеточном раке пищевода ее проведение не показано. При аденокарциноме нижнегрудного отдела пищевода или пищеводно-желудочного перехода послеоперационная химиотерапия показана, если она проводилась и предоперационно. Адъювантная химиотерапия в самостоятельном виде при аденокарциноме пищевода в настоящее время не рекомендуется.

## **ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Проведение одной лучевой терапии (без химиотерапии) до или после хирургического лечения не показано по причине малой эффективности.

### **А. Предоперационная химиолучевая терапия**

Роль предоперационной химиолучевой терапии при раке пищевода остается противоречивой. В ряде исследований было показано достоверное улучшение отдаленных результатов, в других – нет. В большинстве работ отмечалось достоверное повышение послеоперационной летальности в группе с химиолучевой терапией. Однако в последнем метаанализе четко показан достоверный выигрыш от ее проведения как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме. Перед химиолучевой терапией возможно проведение 1-2 курсов химиотерапии, что позволяет у большинства больных уменьшить дисфагию и заранее запланировать лучевую терапию.

Крайне желательно проведение дистанционной лучевой терапии на линейных ускорителях. Разовая очаговая доза составляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 44-45 Гр. Во время лучевой терапии проводится химиотерапия на основе цисплатина или карбоплатина (режимы представлены в таблице № 1). При наличии выраженной дисфагии, перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию/аргонно-плазменную реканализацию пищевода или пункционную гастростомию.

Хирургическое вмешательство обычно производится через 6-8 недель после завершения химиолучевой терапии.

Оптимальным режимом химиолучевой терапии представляется еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина на фоне 5 недель лучевой терапии. В недавнем большом исследовании, сравнивавшем этот предоперационный режим и одну хирургию, удалось достигнуть полного патоморфоза у 49% больных плоскоклеточным раком и 23% больных аденокарциномой. Токсичность режима была приемлемой, послеоперационная летальность в обеих группах составила 4%, а 5-летняя общая выживаемость была улучшена с 34% до 47%.

### **Б. Послеоперационная химиолучевая терапия**

Послеоперационная химиолучевая терапия может быть проведена пациентам в удовлетворительном состоянии при наличии микро- или макроскопической резидуальной опухоли (после R1 или R2-резекции). Режимы и дозы аналогичные предоперационным.

## **САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Альтернативой хирургическому лечению операбельных местнораспространенных форм рака пищевода является химиолучевая терапия, которая позволяет достичь сравнимой 5-летней общей выживаемости 20-27%. В прямом сравнительном исследовании самостоятельной химиолучевой терапии на основе цисплатина и инфузии

5-фторурацила и одной операции не было достигнуто достоверных различий в отдаленных результатах, а токсичность и летальность консервативного лечения были значительно ниже.

Крайне желательно проведение дистанционной лучевой терапии на линейных ускорителях. Разовая очаговая доза составляет 1,8-2 Гр, суммарная – до 50-55 Гр. Увеличение суммарной очаговой дозы не приводит к улучшению результатов, повышая лишь летальность. Во время лучевой терапии проводится химиотерапия, чаще на основе цисплатина и инфузий 5-фторурацила (режимы представлены в таблице № 1). При наличии выраженной дисфагии, перед началом облучения производят эндоскопическую электрореканализацию пищевода или пункционную микрогастростомию. Химиолучевая терапия нередко осложняется развитием лучевых эзофагитов и усилением степени выраженности 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 самостоятельной химиолучевой терапией или хирургическим лечением (с или без предоперационной химиолучевой терапией) зависит от локализации первичной опухоли, функционального состояния больного и опыта хирурга. Так, у сохраненных пациентов с локализацией опухоли в средней или нижней трети пищевода предпочтительнее включение в план лечения операции.

При сохранении жизнеспособной опухоли после химиолучевого лечения или местном рецидиве возможно выполнение так называемой «спасительной эзофагэктомии». К этой же категории оперативных вмешательств следует отнести фаринголарингоэзофагэктомию по поводу резидуальной опухоли после химиолучевой терапии рака шейного отдела пищевода. Однако высокая частота осложнений ограничивают ее широкое применение.

## **НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫЙ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫЙ РАК ПИЩЕВОДА**

### **СТАДИЯ III (T<sup>4</sup>\* ИЛИ МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ СРЕДОСТЕНИЯ)**

\*примечание. Вовлечение перикарда, плевры и диафрагмы не исключает возможности хирургического лечения в случае объективного ответа на предоперационную терапию.

Основным методом лечения является самостоятельная химиолучевая терапия (режим аналогичный таковому, применяемому при операбельных опухолях).

При злокачественной пищеводной фистуле (пищеводно-медиастинальные, пищеводно-легочные и пищеводно-бронхиальные свищи), делающей невозможным проведение химиолучевой терапии, возможно выполнение комбинированных операций.



**Таблица № 1. Основные режимы химиотерапии, применяемые в самостоятельном виде или совместно с лучевой терапией в лечении рака пищевода.**

Схема	Разовая доза	Дни введения	Интервал
<b>Одновременная химиолучевая терапия</b>			
Цисплатин 5-фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-4 дни (96-часовая инфузия)	3-4 недели
Цисплатин Капецитабин	75 мг/м <sup>2</sup> 1600 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-5 дни каждой недели	3-4 недели
Паклитаксел Карбоплатин	50 мг/м <sup>2</sup> AUC 2	I день I день	еженедельно
Доцетаксел Цисплатин	25 мг/м <sup>2</sup> 25 мг/м <sup>2</sup>	I день I день	еженедельно
<b>Периоперационная химиотерапия при аденокарциномах нижнегрудного отдела пищевода</b>			
Цисплатин 5-фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-5 дни (120-часовая инфузия)	3 недели
Эпирубицин Цисплатин Капецитабин	50 мг/м <sup>2</sup> 60 мг/м <sup>2</sup> 1300 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I день I-2 I дни	3 недели
Цисплатин Капецитабин	75 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-14 дни	3 недели
Доцетаксел Цисплатин Капецитабин	60-75 мг/м <sup>2</sup> 60-75 мг/м <sup>2</sup> 1650 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I день I-14 дни	3 недели
<b>Режимы паллиативной химиотерапии</b>			
Цисплатин 5-фторурацил	75 мг/м <sup>2</sup> 750 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-5 дни (120-часовая инфузия)	3 недели
Паклитаксел Карбоплатин	175 мг/м <sup>2</sup> AUC 5	I день I день	3 недели
Цисплатин Капецитабин	75 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-14 дни	3 недели
Оксалиплатин Капецитабин	130 мг/м <sup>2</sup> 2000 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I-14 дни	3 недели
Доцетаксел Цисплатин Капецитабин	60-75 мг/м <sup>2</sup> 60-75 мг/м <sup>2</sup> 1650 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I день I-14 дни	3 недели
Паклитаксел Цисплатин Лейковорин 5-фторурацил	150 мг/м <sup>2</sup> 60-75 мг/м <sup>2</sup> 50 мг 425 мг/м <sup>2</sup> в сутки	I день I день I-3 дни (струйно) I-3 (струйно)	3 недели

#### IV СТАДИЯ

Основными задачами лечения пациентов с метастатическим раком пищевода являются устранение болезненных симптомов, увеличение продолжительности жизни.

Оценка эффективности различных режимов химиотерапии рака пищевода затруднена отсутствием рандомизированных исследований, особенно при плоскоклеточном раке. По этой причине даже сложно оценить и тот выигрыш, который дает химиотерапия по сравнению с поддерживающей терапией. Проведение химиотерапии рекомендуется пациентам в удовлетворительном состоянии (ECOG PS 0-2) и отсутствием выраженной (III-IV) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента. В последнем случае на первом этапе показано восстановление проходимости пищевода (стентирование, реканализация). При дисфагии I-II степени начало химиотерапии позволяет добиться уменьшения степени ее выраженности у ряда больных уже к концу первого курса.

Наиболее активными препаратами при обоих гистологических вариантах являются цисплатин, фторпиримидины, таксаны. Кроме того, при аденокарциномах также эффективны оксалиплатин, иринотекан, трастузумаб (при гиперэкспрессии HER-2 neu).

При плоскоклеточных раках стандартным режимом химиотерапии остается комбинация цисплатина с инфузией 5-фторурацила или капецитабином, при котором частота объективного ответа составляет около 35%, а продолжительность жизни не превышает 6-8 мес.. По непосредственной эффективности карбоплатин уступает цисплатину, что ограничивает его применение вне программ химиолучевой терапии. Применение таксанов возможно как в виде двухкомпонентных схем с цисплатином, так и трехкомпонентных (с цисплатином и фторпиримидинами). В последнем случае ценой большей токсичности удается повысить частоту объективного ответа до 48%, однако к удлинению продолжительности жизни это, по-видимому, не приводит.

Оптимальная продолжительность первой линии химиотерапии неизвестна. Обычно проводится 4 курса в случае стабилизации и 6 курсов – при достижении объективного ответа.

Не существует стандартной второй линии терапии. Ее проведение возможно лишь у отдельных сохранных пациентов, отвечавших на ранее проводимую химиотерапию. Возможными вариантами являются монотерапия таксанами, гефитиниб.

#### ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее частым симптомом является дисфагия. Необходимость в ее устранении может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргоно-плазменная или лазерная деструкция, фотодинамическая терапия), лучевой терапией (дистанционная или брахитерапия), постановкой внутрипросветных стентов. Эндоскопические процедуры дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят



в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (хирургия, химиотерапия, лучевая терапия).

В случаях, когда излечение больного невозможно, наиболее оптимальными вариантами коррекции дисфагии является брахитерапия или стентирование пищевода. По результатам прямого сравнительного исследования последний вариант позволяет быстрее достичь желаемых эффектов, однако при большем сроке наблюдения частота осложнений (миграция стента, боли, перфорация, желудочно-пищеводный рефлюкс) оказалась выше, а частота отсутствия дисфагии – несколько ниже.

В случае развития пищеводно-бронхиальных или медиастинальных свищей постановка покрытых стентов позволяет купировать данные осложнения у 70-100% больных.