



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке пищевода

M. Stahl¹, W. Budach², H.-J. Meyer³ u A. Cervantes⁴

¹Department of Medical Oncology and Centre of Palliative Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen;

²Department of Radiation Oncology, University of Dusseldorf, Dusseldorf;

³Department of Surgery, Stadt Klinikum Solingen, Germany;

⁴Department of Hematology and Medical Oncology, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain

Заболееваемость

- В среднем заболеваемость раком пищевода в странах Евросоюза составляет 4,5/100 тыс. населения в год (43700 случаев), с диапазоном 3/100 тыс. в Греции до 10/100 тыс. во Франции. Смертность у мужчин составляет 5,4/100 тыс. (20750 смертей в год) и 1,1/100 тыс. среди женщин (6950 смертей в год).
- Главными факторами риска для плоскоклеточного рака в западных странах являются курение и злоупотребление алкоголем, тогда как для аденокарцином это гастроэзофагеальный рефлюкс и ожирение. За последние годы доля аденокарцином пищевода быстро возрастает в западных странах, составляя в настоящее время около половины всех раков пищевода.

Диагноз

- Диагноз устанавливается на основании данных эндоскопической биопсии и результатов гистологического заключения в соответствии с критериями ВОЗ. Необходимо отдельно выделять мелкоклеточный рак от плоскоклеточного рака и аденокарциномы для проведения соответствующей терапии.

Стадирование

- План обследования включает в себя клинический осмотр, общий и биохимический анализы крови, эндоскопическое исследование (включая эндоскопию верхних дыхательных и пищеварительных путей при плоскоклеточном раке), рентгенографию пищевода с контрастом, компьютерную томографию шеи, органов грудной клетки и брюшной полости.
- У больных, кандидатов для оперативного лечения, выполняется эндоскопическая ультрасонография для оценки распространенности процесса по критериям T и N [II, B].
- Выполнение бронхоскопии рекомендуется пациентам с опухолью грудного отдела пищевода для исключения прорастания трахеи.
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может быть полезна в выявлении отдаленных метастазов или в диагностике прогрессирования заболевания [II, B]. ПЭТ/КТ предпочтительнее простой ПЭТ.
- При местно-распространенных (T3/T4) аденокарциномах пищевода-желудочного перехода для исключения метастазирования по брюшине возможно выполнение лапароскопии [II, A].
- В выборе локального метода лечения первостепенное значение имеет локализация опухоли: шейный, внутригрудной отделы или пищевода-желудочный переход [IV, C].
- Стадирование процесса осуществляется в соответствии с системой TNM 2009 года и последующим определением стадии по AJCC (таблица №1).

Лечение

- Планирование лечения должно обязательно осуществляться мультидисциплинарной группой.
- Операция остается стандартным лечением для операбельных пациентов с локализованными опухолями (Tis-T3 N0-1 M0). Трансторакальная эзофагэктомия с двухзональной лимфодиссекцией рекомендована при плоскоклеточном раке внутригрудной локализации [III,С]. Для опухолей шейного отдела пищевода стандартного лечения не существует. Оптимальный объем хирургического лечения при аденокарциномах также все еще не определен.
- Пред- или послеоперационная лучевая терапия не улучшает выживаемости больных в сравнении с одной операцией [I,А]. Такое лечение не может быть рекомендовано в качестве стандартного подхода.
- Как было показано в мета-анализах и одном недавнем рандомизированном исследовании, предоперационная химиолучевая терапия улучшает общую выживаемость [I,В]. Тем не менее, учитывая высокую летальность данного подхода, до конца не ясно, какие пациенты (стадия, локализация опухоли, гистология) имеют наибольший выигрыш от ее проведения.
- Существующие данные свидетельствуют о пользе предоперационной химиотерапии при всех вариантах рака пищевода, хотя эффект наиболее выражен при аденокарциномах. Больным аденокарциномой нижней трети пищевода или пищеводно-желудочного соустья возможно назначение пред- и послеоперационной химиотерапии [I, В].
- Адьювантная химио- (химиолучевая-) терапия не рекомендуется по причине отсутствия определенных данных. Исключением могут служить аденокарциномы нижней трети пищевода или пищеводно-желудочного соустья, которые были прооперированы не в оптимальном объеме (лимфодиссекция \leq D1).

Таблица №1. Классификация TNM 2009 г. и стадирование по AJCC при раке пищевода.

Стадия 0	Tis	N0	M0
Стадия 1	T1	N0	M0
Стадия II A	T2, T3	N0	M0
Стадия II B	T1, T2	N1	M0
Стадия III A	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1-2	N2	M0
Стадия III B	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
Стадия III C	T4b	Любое N	M0
	Любое T	N3	M0
Стадия IV	Любое T	Любое N	M1

N1 – метастазы в 1-2 лимфоузла; N2 – метастазы в 3-6 лимфоузлов; N3 – метастазы в \geq 7 лимфоузлов.

Лечение локализованных стадий (Tis-T2 N0-1)

- Оперативное лечение является стандартным при ранних стадиях заболевания, несмотря на то, что при поражении регионарных лимфоузлов длительная выживаемость не превышает 25%. Эндоскопическая резекция слизистой может выполняться в опытных центрах [II, В].

- При противопоказаниях к операции или отказе пациента от нее показано проведение химиолучевой терапии, эффективность которой превосходит одну лучевую [I,A]. Четыре курса цисплатина с инфузиями 5-фторурацила с одновременной лучевой терапией 50,4Гр является стандартными в США. Увеличение СОД до 60Гр и выше часто используется в Европе и Японии при облучении по радикальной программе совместно с химиотерапией.
- При аденокарциномах пищевода периоперационная химиотерапия является стандартным подходом.

Лечение распространенного процесса (T3-T4 N0-1 или T0-4 T0-1 M1)

- Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода не является стандартным подходом при данной распространенности, поскольку радикальная резекция возможна лишь в 70% случаев при pT3 и 50% при pT4. Более того, длительная выживаемость после радикального хирургического лечения не превышает 20%.

Плоскоклеточный рак:

- Как показано в исследованиях III фаз, проведение предоперационной химиотерапии или предоперационной химиолучевой терапии повышает частоту радикальных вмешательств, уменьшает частоту местных рецидивов и, как следствие, улучшает выживаемость [Ia,A]. Однако существует мнение, что предоперационная химиолучевая терапия может повышать послеоперационную летальность.
- В случае объективного ответа опухоли на химиолучевую терапию при СОД 45-50Гр дальнейшее продолжение химиолучевого лечения приводит к тем же отдаленным результатам, что и при хирургическом лечении, хотя и частота местных рецидивов при консервативном подходе выше. Это подтверждается результатами французского (FFCD 9102) и немецкого исследований [I,B]. Поэтому химиолучевая терапия с последующим тщательным наблюдением и возможным выполнением операции в случае местного рецидива может рассматриваться как радикальное лечение.

Аденокарцинома:

- Периоперационная химиотерапия на основе цисплатина и 5-фторурацила должна рассматриваться как стандарт лечения местнораспространенных аденокарцином. Совместное использование комбинации цисплатин/5-фторурацил с лучевой терапией (СОД 40Гр) и последующим хирургическим лечением может рассматриваться как один из вариантов для отдельных больных. Последний подход поддерживают результаты недавнего мета-анализа. А в недавнем рандомизированном исследовании III фазы было показано преимущество предоперационной химиолучевой над одной химиотерапией при аденокарциномах пищевода.

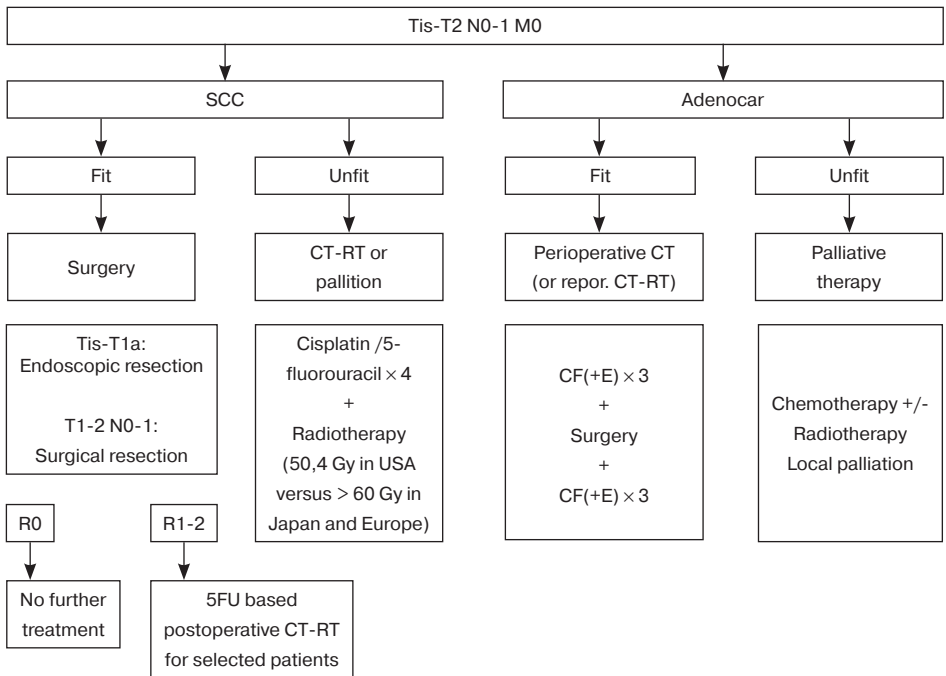


Рис. 1а

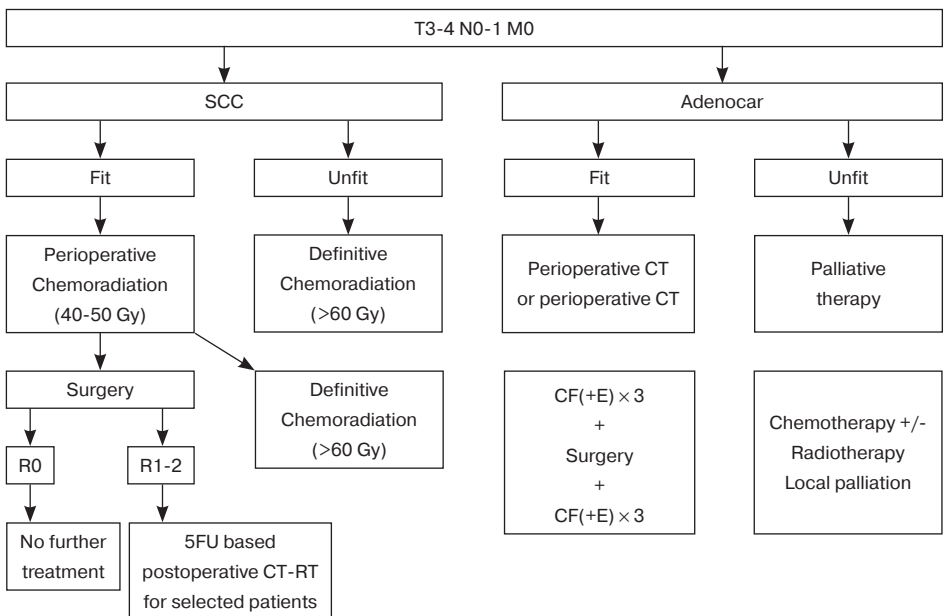


Рис. 1б

Рисунок №1а и 1б. Алгоритм лечения рака пищевода.

SCC — плоскоклеточный рак, AC — аденокарцинома, R0 — радикальная резекция, R1-2 — нерадикальная резекция, С — цисплатин, F — фторурацил, E — эпирубицин.

Лечение метастатической болезни (IV стадия)

- Пациентам с метастатическим раком пищевода возможно проведение различных вариантов симптоматического лечения в зависимости от клинической ситуации. Брахитерапия (1 фракция 12 Гр) представляется наиболее оптимальным вариантом коррекции дисфагии, обеспечивая лучший контроль при меньшей частоте осложнений по сравнению со стентированием [I,B].
- Проведение химиотерапии возможно у отдельных пациентов [III, B]. В частности, она может быть показана для больных аденокарциномой в хорошем общем самочувствии. Новые химиотерапевтические режимы обладают большей эффективностью и улучшают качество жизни по сравнению с «классическим» 5-фторурацилом/цисплатином. Аденокарциномы пищевода-желудочного перехода должны быть исследованы на гиперэкспрессию/амплификацию HER-2 пец, так как при ее наличии добавление трастузумаба к химиотерапии улучшает отдаленные результаты.

Оценка эффекта

- Эффект терапии оценивается по общепринятой методике, включающей сбор жалоб, рентгенографию пищевода, эндоскопическое исследование с биопсией, КТ.

Наблюдение

- За исключением больных, являющихся кандидатами для хирургического лечения в случае рецидива, нет данных, что регулярные наблюдения за больными после завершения начальной терапии влияют на выживаемость. Показаниям к визитам должны быть симптомы, вопросы по питанию и психосоциальные проблемы [IV,D].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F et al. Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joint analysis. *Ann Oncol* 2008; 19: 631–640.
2. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496–507.
3. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *The Cochrane Library* 2003, Issue 1.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
5. Boige V, Pignon J, Rougier B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC AC-CORD 07 — FFD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl): (Abstr 4510).
6. Ell C, May A, Pech O et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barretts cancer). *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 3–10.
7. Boone J, Livestro DP, Elias SG et al. International survey on esophageal cancer: part I surgical techniques. *Diseases Esophagus* 2009; 22: 195–202.
8. Omlou JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus. Five-year results of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246: 992–1001.
9. Fiorca F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–930.
10. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefit from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–234.
11. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086–1092.
12. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
13. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.

14. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–2317.
15. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1160–1168.
16. Crehange G, Maingon P, Peignaux K et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4895–4901.
17. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
18. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V-325 study group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
19. Lordick F, Ott K, Krause B.-J. et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
20. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in firstline human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27:18s (suppl.): (Abstr LBA 4509).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: август 2003 г.

Обновленная версия: октябрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. А. А. Трякин