

## ГЛАВА 7 РАК ПИЩЕВОДА (C15)

В течение последних десяти лет число ежегодно регистрируемых в Беларуси случаев заболевания раком пищевода возросло незначительно: с 2001 года по 2010 год число вновь заболевших увеличилось в 1,1 раза – с 415 до 472.

Из вновь заболевших раком пищевода в 2010 году 429 случаев заболевания пришлось на мужчин и 43 – на женщин. У 16 больных (3,4%) установлена I стадия заболевания, у 144 (30,5%) – II, у 189 (40,0%) – III стадия, у 105 (22,2%) – IV стадия заболевания.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком пищевода для всего населения республики составил  $4,9^{0/0000}$ , для мужчин –  $9,5^{0/0000}$ , для женщин –  $0,8^{0/0000}$ . Стандартизованные показатели заболеваемости –  $3,2^{0/0000}$ ,  $7,3^{0/0000}$ ,  $0,4^{0/0000}$  соответственно.

На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 658 больных раком пищевода (567 мужчин и 91 женщина). Болезненность составила в целом по республике  $6,8^{0/0000}$ ,  $12,6^{0/0000}$  – у мужчин и  $1,8^{0/0000}$  – у женщин.

В 2010 году умерло 346 пациентов, больных раком пищевода (314 мужчин и 32 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом —  $3,6^{0/0000}$ ,  $7,0^{0/0000}$  — у мужчин и  $0,6^{0/0000}$  — у женщин, а стандартизованный —  $2,4^{0/0000}$ ,  $5,4^{0/0000}$ ,  $0,3^{0/0000}$  соответственно.

Одногодичная летальность для всего населения была 64,1%, у мужчин — 64,7%, у женщин — 58,7.

Соотношение смертности и заболеваемости раком пищевода выглядело следующим образом: 0,73 — среди всего населения, 0,73 — у мужчин, 0,74 — у женщин.

### **74. Гистологическая классификация (ВОЗ, 1981 г.)**

Основной морфологической формой рака пищевода является плоскоклеточный рак (ороговевающий или неороговевающий) (95%), в 5% случаев наблюдается аденокарцинома, в редких случаях – мелкоклеточный рак.

Выделяются экзофитная, язвенно-инфильтративная и инфильтративная формы роста рака пищевода. Среди последних прогностически неблагоприятное значение имеют язвенно-инфильтративная и инфильтративно-стенозирующая.

Пути метастазирования рака пищевода являются лимфогенный, гематогенный, имплантационный.

Чаще всего отдаленные метастазы выявляются в печени, легких, костях, головном мозгу и надпочечниках.

### **75. TNM классификация рака пищевода (7-е издание, 2009 год)**

#### **75.1. Анатомические области**

75.1.1. Шейный отдел пищевода (C15.0), распространяется от нижней границы перстневидного хряща до входа в грудную полость (вырезка грудины), около 20 см от верхних резцов;

75.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (C15.1):

75.1.2.1. Верхняя грудная часть (C15.3), распространяется от входа в грудную полость до уровня бифуркации трахеи, около 25 см от верхних резцов;

75.1.2.2. Средняя грудная часть (C15.4), проксимальная половина пищевода – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 30 см от передних резцов;

75.1.2.3. Нижняя грудная часть (C15.5), дистальная половина пищевода около 10 см длиной (включая абдоминальный отдел пищевода (C15.2)) – от уровня бифуркации трахеи до пищеводно-желудочного соединения, нижняя граница около 40 см от передних резцов.

75.2. Примечание: Карциномы желудка, локализованные в кардиальной части, могут вовлекать в процесс дистальную часть пищевода, так же, как и первичные опухоли пищевода могут вовлекать кардиальную часть желудка. Для опухолей, расцененных как гастроэзофагеальные, при дифференциальной диагностике между раком желудка и пищевода могут быть применены следующие положения:

75.2.1. если более 50% опухоли вовлекает в себя пищевод, опухоль классифицируется как пищеводная, если менее 50% – как исходящая из желудка;

75.2.2. если опухоль одинаково расположена выше и ниже гастроэзофагеального соединения либо определена как находящаяся на уровне соединения, то плоскоклеточный рак, мелкоклеточный и недифференцированные опухоли классифицируются как исходящие из пищевода, а аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак – из желудка.

75.3. Регионарные лимфатические узлы

75.3.1. Регионарными лимфатическими узлами являются:

75.3.1.1. Шейный отдел пищевода:

Скаленные

Внутренние яремные

Верхние и нижние шейные

Шейные околопищеводные

Надключичные

75.3.1.2. Внутригрудной отдел пищевода (верхний, средний и нижний):

Верхние околопищеводные (выше v. azygos)

Бифуркационные

Нижние околопищеводные (ниже v. azygos)

Медиастинальные

Перигастральные, исключая чревные

7.5.3.2. Для грудного отдела пищевода пораженные шейные лимфатические узлы расцениваются как отдаленные метастазы. Для шейного отдела пищевода метастазы в медиастинальных лимфоузлах и лимфоузлах брюшной полости расцениваются как отдаленные.

75.3.3. Поражение чревных лимфоузлов трактуется как отдаленные метастазы вне зависимости от локализации карциномы в пищеводе.

### **76. Классификация TNM (7-е издание, 2009 год).**

76.1. T – первичная опухоль

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – преинвазивная карцинома: интраэпителиальная опухоль без инвазии базальной мембраны (рак in situ).

T1 – опухоль инфильтрирует слизистую и подслизистый слой стенки пищевода.

T2 – опухоль инфильтрирует мышечную оболочку стенки пищевода.

T3 – опухоль инфильтрирует слои стенки пищевода, включая адвентицию.

T4a – резектабельная опухоль с распространением на такие соседние структуры средостения, как плевра, перикард и диафрагма.

T4b – нерезектабельная опухоль с инвазией в аорту, позвоночник, трахею.

76.2. N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение от 1 до 2 регионарных лимфатических узлов.

N2 – имеется поражение от 3 до 6 регионарных лимфатических узлов.

N3 – имеется поражение 7 и более регионарных лимфатических узлов.

76.3. M – отдаленные метастазы

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

### **77. Патогистологическая классификация pTNM**

Требования к определению категорий pT, pN и pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N и M.

### **78. Группировка по стадиям (таблицы 19, 20)**

Таблица 19

Для плоскоклеточного рака

Стадия	T	N	M	G	Локализация
0	is	0	0	1	Любая
IA	1	0	0	1	Любая
IB	1	0	0	2-3	Любая
IV	2-3	0	0	1	Нижнегрудной отдел

IIA	2-3	0	0	1	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIA	2-3	0	0	2-3	Нижнегрудной отдел
IIB	2-3	0	0	2-3	Верхнегрудной и среднегрудной отделы
IIB	1-2	1	0	Любая	Любая
IIIA	1-2	2	0	Любая	Любая
IIIA	3	1	0	Любая	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая	Любая
IIIB	3	2	0	Любая	Любая
IIIC	4a	1-2	0	Любая	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая	Любая

Таблица 20

Для аденокарциномы

Стадия	T	N	M	G
0	is	0	0	1
IA	1	0	0	1-2
IB	1	0	0	3
IB	2	0	0	1-2
IIA	2	0	0	3
IIB	3	0	0	Любая
IIB	1-2	1	0	Любая
IIIA	1-2	2	0	Любая
IIIA	3	1	0	Любая
IIIA	4a	0	0	Любая
IIIB	3	2	0	Любая
IIIC	4a	1-2	0	Любая
IIIC	4b	Любая	0	Любая
IIIC	Любая	3	0	Любая
IV	Любая	Любая	1	Любая

### 79. Диагностические мероприятия

79.1. Стандартное обследование больного раком пищевода включает:  
 физикальное обследование;

лабораторные исследования: группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, глюкоза, ионы K, Na, Ca, Cl, трансаминазы), коагулограмма;

рентгенологическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и органов грудной клетки;

фиброэзофагогастроскопия с биопсией опухоли;

фибробронхоскопия при локализации опухоли в шейном, верхнегрудном и среднегрудном отделах пищевода с биопсией в случае опухолевого поражения трахеобронхиального дерева;

цитологическое и гистологическое исследование материала, взятого при эзофаго- и бронхоскопии;

компьютерная томография шеи, органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости, при подозрении на инвазию в крупные сосуды средостения выполнение КТ с контрастированием сосудов;

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;

исследование функции внешнего дыхания, ЭКГ.

79.2. По дополнительным показаниям при клинически заподозренной генерализации и/или нерезектабельности опухолевого процесса выполняются МРТ, торакоскопия, медиастиноскопия, лапароскопия, транспищеводная эндоскопическая ультрасонография с определением степени инвазии опухоли (Т) и состояния регионарных медиастинальных лимфатических узлов (N), биопсия надключичных лимфоузлов, колоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография органов брюшной полости и головного мозга, сцинтиграфия костей скелета. Допустимо также выполнение диагностической торакотомии и/или лапаротомии.

## **80. Основные принципы лечения**

Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с двухзональной или трехзональной регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным раком пищевода.

Паллиативные операции играют также важную роль в системе оказания помощи этой категории больных, обеспечивают устранение дисфагии как наиболее существенного проявления заболевания.

В выборе локального метода лечения первостепенное значение имеет локализация опухоли.

Проведение пред- и послеоперационной лучевой терапии не улучшает результаты радикального хирургического лечения.

Послеоперационная лучевая терапия в СОД 50Гр при сочетании с полихимиотерапией применяется только в случае нерадикального удаления опухоли. Химиолучевое лечение имеет самостоятельное значение в случае исходной нерезектабельности карцином пищевода и при наличии отдаленных метастазов, а также противопоказаний к хирургическому лечению и отказе больного от оперативного вмешательства (см. раздел химиолучевое лечение).

Лучевое (химиолучевое) либо лекарственное противоопухолевое лечение у больных с наличием отдаленных метастазов (M1) проводится при общем состоянии больного по шкале Карновского > 60% (шкала ECOG =< 2). При

общем состоянии, не соответствующем этим критериям, проведение специального противоопухолевого лечения не показано.

При локализации опухоли в шейном отделе пищевода предпочтительна химиолучевая терапия как самостоятельный метод лечения.

Паллиативные операции (наложение гастростомы или еюностомы) выполняются по жизненным показаниям в случае нерезектабельности опухолевого процесса, при наличии отдаленных метастазов, неэффективности химиолучевого лечения, кахексии и развитии пищеводных фистул.

С целью устранения дисфагии и злокачественных фистул пищевода может быть применено стентирование.

В качестве паллиативного метода лечения для реканализации просвета пищевода может быть использована фотодинамическая терапия и лазерная деструкция

### 80.1 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение предполагает резекцию или экстирпацию пищевода с отступлением от краев опухоли более 5 см и обязательным выполнением двухзональной регионарной лимфодиссекции (должно быть удалено не менее 15 лимфатических узлов).

Объем оперативного вмешательства определяется локализацией и распространенностью опухолевого поражения и включает:

субтотальную резекцию пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутривлепуральным анастомозом;

экстирпацию пищевода торакоабдоиноцервикальным доступом с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой с анастомозом на шее.

При поражении внутригрудного отдела пищевода показано выполнение двухзональной регионарной лимфодиссекции: удаление регионарных медиастинальных и абдоминальных лимфоузлов. В случае шейного доступа для формирования пищеводного анастомоза возможно выполнение трехзональной регионарной лимфодиссекции с двусторонним удалением шейно-надключичных лимфоузлов.

При комбинированной экстирпации пищевода с резекцией трахеи, главных бронхов, аорты и других жизненно важных структур возможна отсроченная пластика пищевода после формирования эзофаго- и гастростомы (или еюностомы).

#### 80.1.1. Противопоказания для хирургического лечения:

сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность II степени и выше;

активная форма туберкулеза легких и других органов;

нарушения мозгового кровообращения, а также посттравматический синдром, сопровождающиеся органической неврологической симптоматикой;

острые тромбозы любой локализации;

почечная и печеночная недостаточность;

сурдомутизм и шизофрения;  
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

асцит и плеврит;

дефицит массы тела более 30%;

документированный отказ больного от предлагаемых вариантов лечения.

## 80.2. Курсы полихимиотерапии

80.2.1. Использование цисплатина и флуороурацила в лечении больных раком пищевода считается наиболее эффективной схемой полихимиотерапии:

цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день;

флуороурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> (750 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно в 1-,2-,3-,4-й дни.

Проводится 4 курса с интервалом 28 дней.

80.2.2. Возможно применение этой схемы в альтернирующем режиме в сочетании с другой комбинацией препаратов:

### 80.2.2.1. Комбинация А

цисплатин 75-100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день;

флуороурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> (750 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно в 1-,2-,3-,4-й дни.

### 80.2.2.2. Комбинация В

винорельбин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 5-й дни;

цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день.

Проводится 4 чередующихся (А-В-А-В) курса с интервалом 28 дней.

## 80.3. Адьювантная полихимиотерапия

Больным раком пищевода после хирургического лечения (R0) при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (pN1–3) при общем состоянии по шкале Карновского > 60% (шкала ECOG =< 2) рекомендовано проведение 4 курсов полихимиотерапии с трехнедельными интервалами по схеме «Цисплатин+флуороурацил» и «Цисплатин+Винорельбин» в альтернирующем режиме.

## 80.4. Химиолучевая и лучевая терапия

Химиолучевое лечение включает проведение дистанционной лучевой терапии непрерывным курсом при фракционировании РОД-1,8Гр (СОД-50,4Гр), либо РОД-2Гр (СОД-50Гр) совместно с химиотерапией (см. раздел Химиотерапия). Химиотерапия начинается за день до начала лучевой терапии либо в один день с лучевой терапией. В последнем случае в 1-й день лучевая терапия проводится после проведения постгидратации цисплатина. На время проведения сеанса лучевой терапии введение флуороурацила прерывается. Рекомендуются проведение четырех курсов.

При невозможности проведения полихимиотерапии следует рассмотреть возможность использования сенсibiliзирующих доз цисплатина 30 мг 1 раз в неделю при обычном фракционировании дозы.

После завершения химиолучевого лечения рассматривается возможность проведения курсов полихимиотерапии.

80.5. Противопоказания ко всем видам лучевого лечения:

Наличие фистулы.

Распад опухоли с кровотечением.

Прорастание всех слоев стенки трахеи, главных бронхов и аорты.

Активная форма туберкулеза легких,

Анемия ( $Hb < 80 \text{ г/л}$ ), лейкопения ( $L < 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $Tr < 75 \times 10^9/\text{л}$ )

Перенесенный инфаркт миокарда и инсульт (по решению консилиума)

Психические расстройства в период обострения

Некупируемое состояние больного по шкале Карновского 40% и менее (шкала ECOG  $> 2$ ).

80.5. Противопоказания к брахитерапии:

протяженность опухоли по пищеводу более 10 см;

наличие отдаленных метастазов;

прорастание опухолью всех слоев трахеи и главные бронхи.

80.6. Дистанционная лучевая терапия в качестве компонента радикального противоопухолевого лечения проводится при возможности в режиме конформного облучения с использованием объемного (3D) планирования.

80.6.1. Основными принципами проведения такого метода лучевого лечения являются:

80.6.1.1. В объем определяемого опухолевого поражения (GTV) включается первичный опухолевый очаг и пораженные регионарные лимфоузлы (N+).

80.6.1.2. В клинический объем облучения (CTV) включается GTV и зоны возможного регионарного метастазирования, определяемые в зависимости от локализации первичной опухоли.

80.6.1.3. В планируемый объем облучения (PTV) к GTV добавляется по 5 см по длине пищевода от первичной опухоли в краниальном и каудальном направлениях, а также по 1,5 – 2 см в радиальных. В случае поражения регионарных лимфатических узлов к каждому из них добавляется зона (PTV) в 1,5 см во всех направлениях.

80.6.2. Лучевая нагрузка на критические органы должна удовлетворять следующим условиям:

Печень: доза облучения 60% органа должна быть  $< 30 \text{ Гр}$

Почки: доза облучения 2/3 каждого органа должна быть  $< 20 \text{ Гр}$

Спинальный мозг: максимальная доза в любой точке органа должна быть  $< 45 \text{ Гр}$

Сердце: доза облучения 1/3 органа должна быть  $< 50 \text{ Гр}$  при минимально возможной лучевой нагрузке на левый желудочек.



80.6.3. При проведении непрерывного курса лучевой терапии как единственного метода лечения используется РОД 1,8 Гр с подведением СОД 68,4 Гр, либо РОД 2 Гр до СОД 64–66 Гр.

80.6.4. При проведении паллиативного лечения возможно проведение расщепленного курса лучевой терапии (2D) в режиме динамического фракционирования: на 1-м этапе подводится РОД 4 Гр до СОД 20-28 Гр, затем после 2-3-х недельного перерыва проводится 2-й этап лучевой терапии в РОД 2Гр СОД 30-40 Гр. При использовании РОД 4 Гр желательно делить ее на 2 фракции по 2 Гр каждая, подводимые с интервалом в 6 часов.

80.6.5. При отсутствии противопоказаний к проведению брахитерапии может проводиться курс сочетанной лучевой терапии:

I этап – дистанционная лучевая терапия в СОД дозе 50 Гр по 2 Гр 5 раз в неделю непрерывным курсом в течение 5 недель.

II этап – брахитерапия через 2–3 недели после дистанционной лучевой терапии в 3 сеанса по 5 Гр с интервалом 7 дней. Точка расчета на 1 см от центра радиоактивного источника.

80.6.6. Брахитерапия (1 фракция 12 Гр) может быть предложена как альтернативный вариант коррекции дисфагии, сопровождающийся меньшим количеством осложнений в сравнении со стентированием.

80.6.7. При местнораспространенном раке пищевода (T4a-T4b), подтвержденном по данным МСКТ и/или МРТ, бронхоскопии, во время пробной торакотомии или диагностической торакоскопии, показано проведение неoadьювантного химиолучевого лечения. Проводится два курса полихимиотерапии по схеме «цисплатин+флуороурацил» в начале и конце лучевой терапии СОД 40 Гр в режиме обычного фракционирования (РОД 1,8-2 Гр). Через 3 недели оценивается эффект проведенного лечения. При резорбции опухоли более 50%, отсутствии признаков прогрессирования заболевания возможно выполнение резекции пищевода. В противном случае продолжается химиолучевое лечение, которое при необходимости может быть дополнено паллиативным оперативным вмешательством.

### **81. Наблюдение и объем обследования.**

После лечения контроль за больными выполняется каждые три месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение последующих 2 лет и далее 1 раз в год.

При каждом контроле обязательно осуществляются клинический осмотр, общий анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки и рентгеноконтрастное исследование пищевода проводятся 1 раз в 6 месяцев первые 3 года, в последующем – 1 раз в 12 месяцев.

При соответствующих показаниях производится госпитализация больного и выполняются дополнительные исследования: эндоскопия,

компьютерная томография, биопсия периферических лимфоузлов, радиоизотопное исследование.

**82. Лечение рака пищевода в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса (таблица 21).**

Таблица 21

TNM	Стандарт
<b>Шейный отдел пищевода</b>	
T0-4bN0-3M0	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия
T0-3N0M0	При локализации опухоли ниже 5 см от устья пищевода возможно выполнение экстирпации пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой цервикоабдоминалотрансхиатальным доступом с анастомозом на шее
<b>Верхнегрудной отдел пищевода</b>	
T0-3N0-3M0	Экстирпация пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой или колоноэзофагопластикой торакоабдоминоцервикальным доступом с анастомозом на шее, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции Адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
<b>Среднегрудной и нижнегрудной отделы пищевода</b>	
T0-3N0-3M0	Субтотальная резекция пищевода с заднемедиастинальной гастроэзофагопластикой абдоминоторакальным доступом с внутривисцеральным анастомозом, обязательное выполнение двухзональной лимфодиссекции Адьювантная полихимиотерапия при наличии регионарных метастазов pN1-3
<b>Для всех отделов пищевода</b>	
T0-4bN0-3M1	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия Брахитерапия с целью купирования дисфагии Наложение гастростомы или еюностомы Стентирование
T4a-bN0-3M0	Химиолучевое лечение Неoadьювантная химиолучевая терапия + хирургическое лечение
<b>Отказ от хирургического лечения и при противопоказаниях к оперативному лечению для всех отделов пищевода</b>	
T0-4bN0-3M0	Химиолучевое лечение Лучевая терапия Полихимиотерапия
<b>Примечание:</b> При отказе от хирургического лечения следует отдавать предпочтение химиолучевому методу как наиболее эффективному	