

УДК: 616.329006.607:313.13

## Рак пищевода. Медицинская тактика в свете рекомендаций ESMO-2012.

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко

## Cancer of the esophagus. Medical tactics in the light of the ESMO-2012 guidelines.

I.L. Klyaritskaya, Y.A. Moshko

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

**Ключевые слова:** рак пищевода плоскоклеточный, аденокарцинома, рекомендации по диагностике и лечению

**Р**ак пищевода на сегодняшний день остаётся одной из серьёзных проблем в гастроэнтерологии. Это одно из распространённых заболеваний в мире, в том числе в индустриально развитых странах. Заболеваемость раком пищевода в Европе составляет 4,5 на 100.000 в год (43700). Так, в Греции – 3:100.000, Франции – 10:100.000. Смертность от этой болезни в европейских странах среди мужчин: 5,4:100.000/год (20.750), а среди женщин: 1,1:100 000/год (6.950) [1].

Основными гистологическими формами рака пищевода являются плоскоклеточный рак (рис. 1) и аденокарцинома (рис. 2). Именно аденокарцинома пищевода остаётся нерешённой проблемой в практике гастроэнтеролога. Это связано с тем, что из года в год наблюдается неуклонный рост заболеваемости этим видом рака, который значительно опережает злокачественные новообразования другой локализации. Сравнение заболеваемости аденокарциномой пищевода с другими видами рака за период с 1975 по 2001 год представлено на рис. 3. В то время как заболеваемость плоскоклеточным раком пищевода имеет тенденцию к снижению, аденокарцинома демонстрирует убедительный рост (рис. 4).

К факторам риска плоскоклеточного рака пищевода относят курение и злоупотребление алкоголем, а факторами риска аденокарциномы являются

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ожирение.

Таким образом, аденокарцинома пищевода представляет собой один из нерешённых вопросов гастроэнтерологии и внутренней медицины в целом. Важной задачей для врача-гастроэнтеролога поэтому является правильная врачебная тактика по диагностике, лечению и дальнейшему наблюдению за больными аденокарциномой пищевода.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на консенсусных рекомендациях ESMO и Американской гастроэнтерологической ассоциации 2012 года, касающихся вопросов врачебной тактики при ранней аденокарциноме пищевода и Барреттовской дисплазии [2].

### Классификация рака пищевода

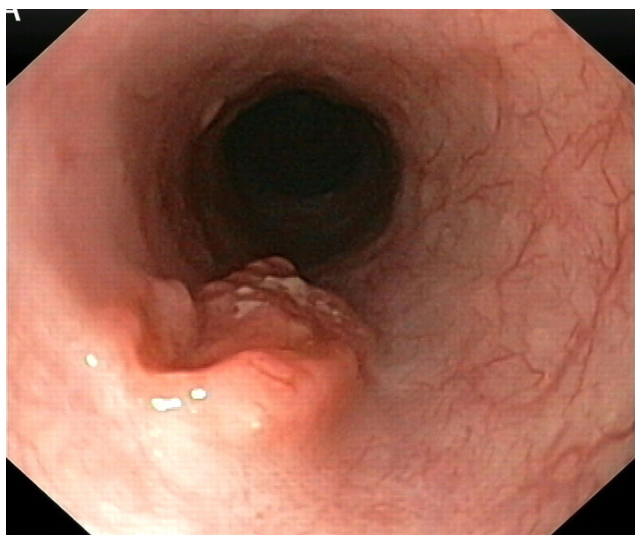
Регуляцию вопросов классификации рака пищевода осуществляет American Joint Commission on Cancer staging for esophageal cancer (AJCC). Основной классификацией рака пищевода в настоящее время остаётся TNM-классификация, в модификации AJCC

<sup>1</sup>95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtj@mail.ua

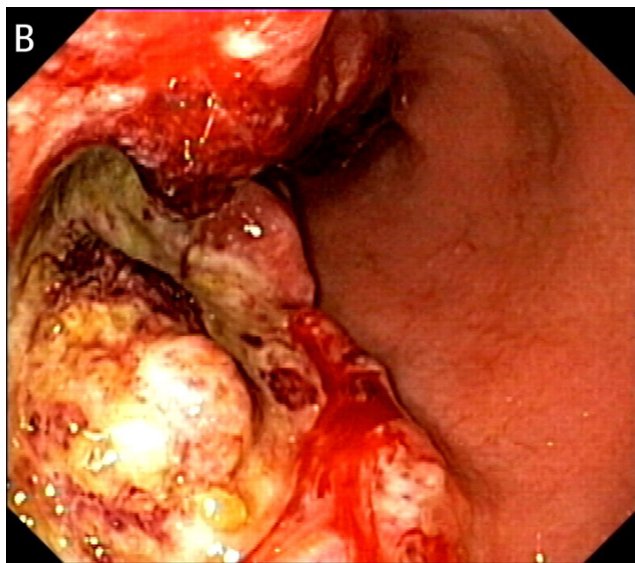
definition of TNM от 2009 года. В частности, рекомендуется использовать следующие стадии:

**T первичная опухоль:**

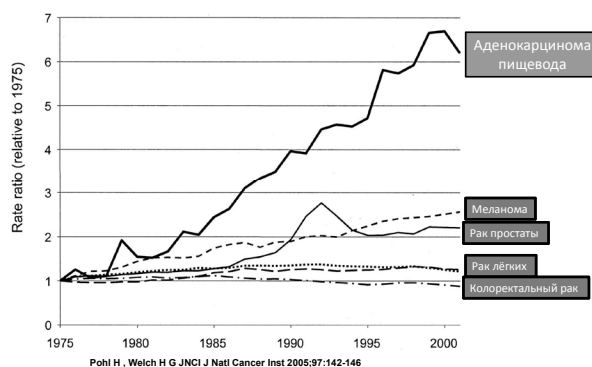
- TX - нет данных для оценки первичной опухоли
- T0 - не определяется
- Tis - Carcinoma in situ или дисплазия высокой степени
- T1 - инфильтрирует lamina propria, muscularis mucosae или подслизистую
- T1a - инфильтрирует слизистую или lamina propria или muscularis mucosae
- T1b - инфильтрирует подслизистую
- T2 - прорастает мышечную оболочку
- T3 - прорастает адвентицию
- T4 - распространяется на соседние структуры
- T4a - на плевру, перикард или диафрагму
- T4b - на аорту, позвонки или трахею



**Рис. 1. Плоскоклеточный рак пищевода (Lagergren J, Lagergren P BMJ 2010;341:bmj.c6280)**



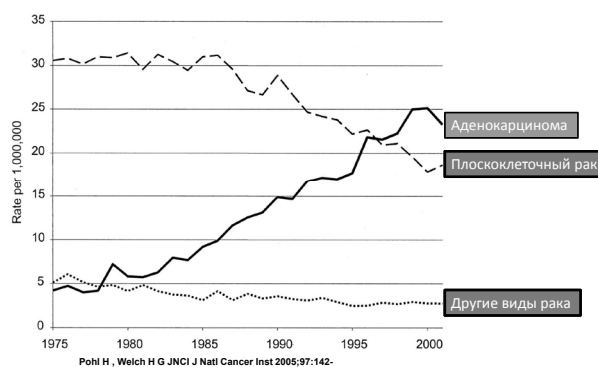
**Рис. 2. Аденокарцинома пищевода с некрозом и кровотечением (Lagergren J, Lagergren P BMJ 2010;341:bmj.c6280)**



© Oxford University Press

JNCI

**Рис. 3. Сравнение заболеваемости аденокарциномой пищевода с другими видами рака (1975–2001).**



© Oxford University Press

JNCI

**Рис. 4. Заболеваемость раком пищевода и его гистология (1975–2001).**

**N регионарные лимфатические узлы**

- NX - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
- N0 - нет метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1 - метастазы в 1 или 2 регионарных лимфатических узлах
- N2 - метастазы в 3-6 регионарных лимфатических узлах
- N3 - метастазы в более, чем 7 регионарных лимфатических узлах

**M отдалённые метастазы**

- MX - недостаточно данных для оценки отдалённых метастазов
- M0 - нет отдалённых метастазов
- M1 - есть отдалённые метастазы

К регионарным лимфоузлам, независимо от локализации первичной опухоли, относятся узлы, расположенные в пределах лимфатического дренажа пищевода, включая coeliac axis и параэзофагеальные, но не надключичные

## Диагностика пищевода Барретта и дисплазии высокой степени (ДВС)

1 Среди гистологов имеется слабое согласие относительно отличий между ДВС и внутрислизистой карциномой. ДВС отличается от дисплазии низкой степени (ДНС) распространённостью и тяжестью диспластических изменений. Общепризнанным определением внутрислизистой аденокарциномы является прорастание базальной мембраны и инвазия в *Lamina propria*, но отсутствие прорастания *Muscularis mucosae*

2 При оценке биопсий с подозреваемым пищеводом Барретта с признаками дисплазии, требуется оценка не менее двух опытных гистологов

## Риск прогрессирования в аденокарциному пищевода

1 Метаплазия пищевода, содержащая небокаловидные цилиндрические клетки, может прогрессировать в рак пищевода, однако частота этого процесса не определена.

2 Распространённость дисплазии при пищеводом Барретта может коррелировать с частотой прогрессии в рак пищевода

3 Язвы при пищеводом Барретта, которые не поддаются лечению ИПП, очень подозрительны, и требуют мониторинга на предмет аденокарциномы

4 Видимые узлы на слизистой, содержащие участки дисплазии высокой степени, предполагают более выраженные поражения с инвазией слизистой

5 Риск прогрессирования ДВС в аденокарциному пищевода составляет около 10% в год (от 6% до 19%)

## Методы наблюдения за пациентами с пищеводом Барретта и ДВС

Для оценки состояния пациентов с пищеводом Барретта, рекомендуется эндоскопия высокого разрешения (>850 000 px) и прицельная биопсия каждого подозрительного участка с последующей 4-квadrантной биопсией каждые 1-2 см

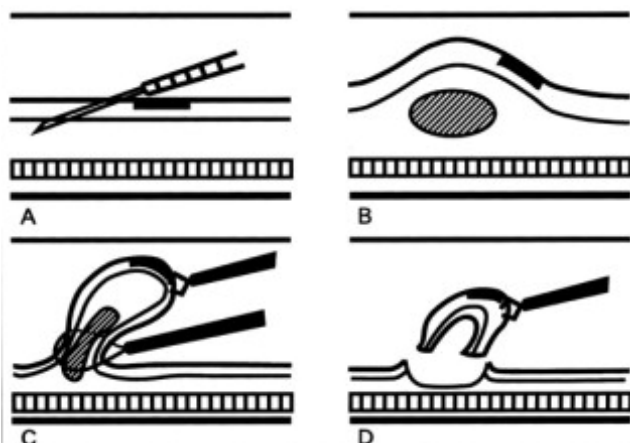


Рис. 5. Эндоскопическое лечение пациентов с поверхностным подслизистым раком

## Лечение ДВС и ранней аденокарциномы пищевода

1. Эндоскопическое лечение предпочтительнее эндоскопического наблюдения у пациентов с пищеводом Барретта и ДВС/T1m

2. У пациентов с ДВС и эндоскопически видимыми аномалиями, с целью правильной диагностики и определения стадии заболевания показана эндоскопическая резекция слизистой

3. Эндоскопическое лечение больных с пищеводом Барретта и ДВС предпочтительнее, чем хирургическое

4. Распространённая эндоскопическая резекция слизистой может вызывать образование стриктур (особенно при резекции более 2/3 окружности)

5. Эндоскопическое лечение ДВС/T1m следует выполнять только в центрах третичной медицинской помощи после соответствующего обучения эндоскопистов и гистологов

6. После эндоскопической резекции видимых изменений слизистой ДВС/T1m, остальные участки пищевода Барретта следует удалять независимо от наличия или отсутствия в них диспластических изменений

7. Радиочастотная абляция в настоящее время – наилучшая техника абляции для лечения плоской ДВС и для удаления остатков пищевода Барретта после эндоскопической резекции слизистой

8. У пациентов с поверхностным подслизистым раком при пищеводом Барретта и признаками низкого риска (инвазия < 500 мкм; рак G1-G2, отсутствия инвазии в лимфатические узлы), эндоскопическое лечение является хорошей альтернативой эзофагэктомии (рис. 5).

9. Критерием успешности хирургии по поводу раннего рака является пятилетняя выживаемость. В среднем она равна 80-90%.

10. Послеоперационная смертность после эзофагэктомии по поводу ДВС и T1m составляет от 0% до 4%, в среднем – 2%

11. Послеоперационная смертность в специализированных медицинских центрах ниже средней

12. После удаления ДВС методами эндоскопического или хирургического лечения, больной требует эндоскопического наблюдения. Данные о 57 больных, перенесших субтотальную эзофагэктомию с реконструкцией ПЖС по поводу пищевода Барретта, дисплазии высокой степени или плоскоклеточного рака пищевода свидетельствуют, что у половины из них наступил рецидив пищевода Барретта в сроки от 6 мес. до 10 лет после операции

13. Скрининговые эндоскопии рекомендуется выполнять через 2, 5 и 10 лет после операции. Если при наблюдении выявлен рецидив пищевода Барретта, то в дальнейшем эндоскопии следует проводить каждые 2 года, так как риск возникновения дисплазии у таких больных будет таким же, как и у пациентов с впервые выявленным пищеводом Барретта.



## Таким образом, главными итогами рекомендаций по диагностике и лечению рака пищевода являются следующие:

1. Образцы, полученные при резекции слизистой, позволяют лучше оценить стадию болезни, чем биоптаты
2. Следует тщательно картировать размер диспластических зон
3. За больными после абляции или хирургии следует проводить наблюдение
4. Для точной диагностики рекомендуется эндоскопия высокого разрешения
5. Эндоскопическое лечение дисплазии высокой степени повышает выживаемость
6. Эндоскопическое лечение дисплазии высокой степени предпочтительнее хирургического
7. Наиболее эффективным методом лечения является комбинация эндоскопической резекции и радиочастотной абляции
8. После эндоскопического удаления участков с дисплазией высокой степени следует удалить все участки пищевода Барретта

### Литература

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592
2. Cathy Bennett, Nimish Vakil, Jacques Bergman, Rebecca Harrison, Robert Odze, Michael Vieth, Scott Sanders, Laura Gay, Oliver Pech et al. Consensus Statements for Management of Barrett's Dysplasia and Early-Stage Esophageal Adenocarcinoma, Based on a Delphi Process *Gastroenterology*. V 143, Issue 2, P 336-346, August 2012
3. Vakil NJ, van Zanten SV, Kabrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-1920
4. Ford AC, Forman D, Reynolds PD, et al. Ethnicity, gender, and socioeconomic status as risk factors for esophagitis and Barrett's esophagus. *Am J Epidemiol*. 2005;162:454-460
5. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1730-1737
6. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: a community-based endoscopic follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1946-1952
7. Moayyedi P, Axon AT. Review article: gastro-esophageal reflux disease—the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl 1):11-19
8. National Cancer Institute. Fast stats: esophagus cancer. <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php> 2008; Accessed May 15, 2011
9. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1447-1455
10. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365:1375-1383
11. Soleymani-Dodaran M, Logan RF, West J, et al. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2004;53:1070-1074
12. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140:1084-1091
13. Wang K, Sampliner R. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:788-797
14. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140:e18-e52
15. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, et al. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1490-1502
16. Spechler SJ. Barrett's esophagus: clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2011;21:1-7
17. Dent J. Barrett's esophagus: a historical perspective, an update on core practicalities and predictions on future evolutions of management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 1):11-30
18. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies (Practical applications and methodological shortcomings). *Pharmacoeconomics*. 1997;12:121-129
19. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs*. 2003;41:376-382
20. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):
21. Schunemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ*. 2003;169:677-680
22. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174-181
23. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(Suppl 1):S2-S25

## Рак пищевода. Медицинская тактика в свете рекомендаций ESMO-2012.

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко

Статья посвящена диагностике и лечению рака пищевода. Рассматриваются консенсусные рекомендации ESMO и AGA от 2012 года по врачебной тактике по дисплазии при пищеводе Барретта и аденокарциномы пищевода ранней стадии. Уделено внимание методам диагностики пищевода Барретта, дисплазии высокой степени, а также принципам наблюдения за пациентами, которые получали лечение по поводу пищевода Барретта и дисплазии высокой степени.

Ключевые слова: рак пищевода плоскоклеточный, аденокарцинома, рекомендации по диагностике и лечению

Рак стравоходу. Медична тактика у світлі рекомендацій ESMO-2012.

*І.Л. Кляритська, Ю.О. Мошко*

Стаття присвячена діагностиці та лікуванню раку стравоходу. Розглядаються консенсусні рекомендації ESMO і AGA від 2012 року з лікарської тактики щодо дисплазії при стравоході Барретта та аденокарциноми стравоходу ранній стадії. Приділено увагу методам діагностики стравоходу Барретта, дисплазії високого ступеня, а також принципам спостереження за пацієнтами, які одержували лікування з приводу стравоходу Барретта і дисплазії високого ступеня.

Ключові слова: рак стравоходу плоскоклітинний, аденокарцинома, рекомендації по діагностиці та лікуванню

Cancer of the esophagus. Medical tactics in the light of the ESMO-2012 guidelines.

*I.L. Klyaritskaya, YA. Moshko*

The article is devoted to the diagnosis and treatment of cancer of the esophagus. Considered consensual recommendations of the ESMO and AGA from 2012 concerning medical tactics regarding dysplasia in Barrett's esophagus and early-stage esophageal adenocarcinoma. Attention is paid to the methods of diagnosis of Barrett's esophagus, high-grade dysplasia, as well as the follow up principles on patients receiving treatment for Barrett's esophagus and high-grade dysplasia.

Key words: esophageal squamous carcinoma, adenocarcinoma, and recommendations for the diagnosis and treatment