

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

РАК СТРАВОХОДУ ТА СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	8
Список скорочень	11
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	13
Обговорення	14
КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИg	26
ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ	37
Діагностика	37
Стадіювання	38
Первинне лікування	39
Лікування симптомів	40
Нагляд після лікування	40
Таблиця 1 Патоморфологічна оцінка	42
Оцінка відповіді на лікування	43
Таблиця 2h	43
Оцінка гіперекспресії або ампліфікації HER2 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу	43
Таблиця 3 Імуногістохімічні критерії оцінки експресії HER2 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходуj,k	44
Тестування мікросателітної нестабільності (MSI) або репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR)l	45
Тестування на PD-L1	45
Секвенування наступного покоління (NGS):	46
Рідка біопсія14,15	46
Рекомендації щодо скринінгу	52
Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не призначена)	56
Терапія першої лінії	56
Схеми, яким надається перевага	56
Інші рекомендовані схеми	56
Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не показана)	57
Терапія другої лінії або наступна терапія	57
Схеми, яким надається перевага	57
Інші рекомендовані схеми	57
Корисно за певних обставин	57
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ^k	61
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ^k	62

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	62
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	63
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	63
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	64
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	64
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	65
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	65
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	66
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	66
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	67
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)	67
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	68
ЛІТЕРАТУРА	68
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ	71
Загальні керівництва	71
Моделювання та планування лікування	71
Цільовий обсяг (Загальні керівництва):	72
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ	73
Нормальна тканинна толерантність дози	73
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ (RT)	73
Дозування RT	73
Підтримуюча терапія	73
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ	74
ЛІТЕРАТУРА	74
ПРИНЦИПИ ПАЛАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ ¹⁻⁷	74
Дисфагія	74
ПРИНЦИПИ ПАЛАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ ¹⁻⁷	75
Непрохідність	75
Біль	75
ПРИНЦИПИ ПАЛАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ ¹⁻⁷	76
Кровотеча	76
Нудота/блювота	76
ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ	77
p-стадія 0–I (Tis, T1a і T1b)	77

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ	77
ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ	79
Стадія II або III (T2–T4,N0–N+,T4b) лікування бімодальною терапією (радикальна хіміопроменева терапія)	79
Стадія II або III (T2–T4,N0–N+,T4b) лікування тримодальною терапією	79
ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ	80
ЛІТЕРАТУРА	80
ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ	80
Нагляд	80
Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування	80
ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ	81
Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування (продовження)	81
Консультації щодо здорового способу життя:	82
Рекомендації щодо скринінгу на рак (вижилі групи середнього ризику):	82
Планування догляду та координація догляду за вижилими:	82
ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ	83
ЛІТЕРАТУРА	83
Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)	84
Плоскоклітинна карцинома і аденокарцинома	84
Таблиця 1. Визначення для T, N, M	84
Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)	85
Таблиця 2. Групи прогностичних стадій AJCC (плоскоклітинна карцинома)	85
Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)	85
Таблиця 3. Групи прогностичних стадій AJCC (аденокарцинома)	85
Обговорення	87
Зміст	87
Огляд	88
Критерії пошуку літератури та методологія оновлення керівництв	89
Синдроми спадкової схильності до раку, які асоціюються з підвищеним ризиком раку стравоходу та EGJ	89
Тильоз	89
Спадкова виразка Барретта (FBE)	90
Синдром Блума	90
Анемія Фанконі	91
Стадіювання	91
Класифікація аденокарциноми EGJ Зіверта	93
Стравохід Барретта	94

Діагностика	94
Лікування	95
Спостереження	95
Патологоанатомічний огляд та тестування біомаркерів	96
Принципи патологічного огляду	96
Оцінка відповіді на лікування	97
Роль сканування FDG-PET в оцінці відповіді на лікування	97
Принципи тестування біомаркерів	98
Оцінка позитивності HER2	99
Оцінка статусу MSI та експресії PD-L1 (лиганд 1 запрограмованої гибелі клітин)	100
Біопсія рідин	101
Хірургія	101
Хірургічні підходи	101
Трансторакальна езофагектомія	101
Трансхіатальна езофагектомія	102
Трансторакальна або торакоабдомінальна езофагектомія	102
Малоінвазивна езофагектомія	102
Анастомоз і вибір каналу	103
Принципи хірургії	104
Ендоскопічні методи терапії	105
Принципи ендоскопії	106
Діагностика	106
Стадіювання	106
Лікування	107
Спостереження	107
Променева терапія	108
Принципи променевої терапії	109
Підтримуюча терапія	111
Комбінована терапія	111
Передопераційна хіміопроменева терапія	111
Передопераційна послідовна хімотерапія та хіміопроменева терапія	114
Періопераційна хімотерапія	114
Передопераційна хімотерапія	115
Радикальна хіміопроменева терапія	116
Післяопераційна хіміопроменева терапія	117
Післяопераційна хімотерапія	118
Системна терапія місцево поширеного або метастатичного захворювання	118
Терапія першої лінії	118

Терапія другої лінії та подальша терапія	120
Цільова (таргетна) терапія	122
Трастузумаб	122
Рамуцирумаб	123
Ніволумаб	124
Пембролізумаб	125
Ентректиніб і ларотректиніб	127
Рекомендації з лікування	128
Обстеження	128
Додаткова оцінка	129
Первинне лікування	129
Оцінка відповіді та додаткове лікування	130
Післяопераційне ведення	131
Спостереження/нагляд	132
Неоперабельне, місцево поширене, рецидивуюче або метастатичне захворювання	133
Дефіцит кальцію фолінат	134
Паліативна/найкраща підтримуюча терапія	135
Вживаність	137
Резюме	138
Список літератури	139

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Лукашенко Андрій Володимирович	заступник директора з наукової роботи державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Кондрацький Юрій Миколайович	завідувач відділення пухлин стравоходу і шлунку державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи;
Бардаков Григорій Григорович	медичний директор комунального некомерційного підприємства «Чернігівський медичний центр сучасної онкології» (за згодою);
Добржанський Олексій Юрійович	лікар-хірург-онколог, відділення пухлин стравоходу і шлунку, державного некомерційного підприємства "Національний інститут раку"
Пепенін Микита Олексійович	лікар-хірург-онколог, відділення пухлин стравоходу і шлунку, державного некомерційного підприємства "Національний інститут раку"
Кошик Олена Олександрівна	Керівник патологоанатомічного відділення медичної лабораторії CSD (товариство з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб») (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
----------------------------	---

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Гордійчук Прокіп
Іванович

завідувач кафедри онкології Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н.,
професор;

Притуляк Сергій
Миколайович

завідуючий торакальним відділенням комунального
некомерційного підприємства «Подільський регіональний центр
онкології Вінницької обласної Ради», к.мед. н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

ГМЛ	гострий міелоїдний лейкоз
ГЛЛ	гострий лімфобластний лейкоз
ДІ	довірчий інтервал
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗВ	загальна виживаність
ІМТ	індекс маси тіла
ІПП	інгібітори протонної помпи
КТ	комп'ютерна томографія
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТ	променева терапія
УЗД	ультразвукове дослідження
ФД	фтордезоксиглюкоза
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
BS	синдром Блума
CPS	комбінований показник позитивності
CTV	клінічний цільовий об'єм
DFS	виживаність без ознак захворювання
dMMR	дефіцит репарації помилково спарених нуклеотидів
DVH	доза-об'єм легенів
EBRT	зовнішня дистанційна променева терапія
ECF	епірубідин, цисплатин і фторурацил
EGD	езофагогастродуоденоскопія
EGJ	стравохідно-шлунковий перехід
EFS	медіана виживаності без подій
EMR	ендоскопічна резекція слизової оболонки
ESD	ендоскопічна підслизова дисекція
ER	Ендоскопічна резекція
EUS	Ендоскопічне ультразвукове дослідження
FA	анемія Фанконі
FBE	сімейний стравохід Барретта
FDA	Управління з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів - агентство Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США
FISH	флуоресцентна гібридизація in situ
FOLFOX	фторурацил та оксаліплатин
FNA	тонко голкова аспіраційна біопсія
HGD	дисплазія високого ступеню
IHC	імуногістохімія
IMRT	променева терапія з модульованою інтенсивністю
ISH	in situ гібридизація
ITV	внутрішній цільовий об'єм
GERD	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
GTV	загальний об'єм пухлини
LGD	дисплазія низького ступеня
LVI	лімфоваскулярна інвазія
MIE	малоінвазивна езофагектомія
MMR	репарація помилково спарених нуклеотидів

MSI	тестування мікросателітної нестабільності
NCI	Національного інституту раку
NGS	секвенування наступного покоління
NTRK	нейротрофна рецепторна тирозинкіназа
PBT	протонно-променева терапія
pCR	патологічна повна відповідь
PDT	фотодинамічна терапія
PPK	тильоз з неепідермолітичною долонно-підшовною кератодермією
PS	загальний стан
PTV	плановий цільовий об'єм
RFA	радіочастотна абляція
SCC	плоскоклітинна карцинома стравоходу
SUV	стандартизована величина поглинання
TMB	мутаційне навантаження на пухлину

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Згідно з даними Національного канцер-реєстру захворюваність на рак стравоходу в Україні складає 2,3 на 100 тисяч населення (стандартизований показник, світовий стандарт), відповідно, а смертність 1,7 на 100 тисяч населення, відповідно.

За основу даної клінічної настанови (КН) обрано настанову з діагностики та лікування раку стравоходу, розроблену **NCCN (National Comprehensive cancer network): NCCN Guidelines Version 4.2021 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers**, яка найбільш широко розкриває питання системного підходу до діагностики та лікування раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу. Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН розроблена відповідно до Методики з розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2021 № 967 Міністерства охорони здоров'я України.

Запропонована КН є рекомендаційним документом з найкращої медичної практики і не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Настанови не відміняють індивідуальної відповідальності спеціалістів з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретної пацієнтки. Спеціаліст з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному закладі охорони здоров'я. КН має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних засад медичної допомоги.

Обговорення

ОБСТЕЖЕННЯ		КЛІНІЧНА СТАДІЯ ^g		ГІСТОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ^c	
<ul style="list-style-type: none"> • Анамнез та фізикальний огляд (H&P) • Ендоскопія та біопсія верхніх відділів ШКТ^a • КТ грудної клітки/черевної порожнини з пероральним та в/в контрастуванням • КТ органів малого тазу з контрастуванням за клінічними показаннями • Обстеження за допомогою ПЕТ/КТ- із застосуванням ФДГ (фтордезоксиглюкози) (від основи черепа до середини стегна), якщо немає ознак захворювання категорії M1 • Загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові • Ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS), якщо немає ознак нерезектабельного захворювання категорії M1 • Ендоскопічна резекція (ER) є важливою для точного визначення стадії раку на ранніх стадіях (T1a або T1b)^{a, b} Ранні стадії раку найкраще діагностувати за допомогою ER • Біопсія метастатичного захворювання за клінічними показаннями • Тестування мікросателітної нестабільності (MSI) за допомогою ПЛР/секвенування наступного покоління (NGS) або репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR) за допомогою імуногістохімії (IHC), а також тестування на експресію ліганда білка PD-L1, якщо метастатичне захворювання задокументоване/підозрюють^c • HER2 тестування якщо метастатична аденокарцинома задокументована/підозрюється • Якщо після завершення вищезазначеного тесту доступна достатня кількість тканини, можна розглянути можливість секвенування наступного покоління (NGS)^c • Бронхоскопія, якщо пухлина знаходиться на рівні або вище кілю грудної клітки без ознак захворювання категорії M1 • Призначити категорію за класифікацією Зиверта^d • Оцінка нутритивного статусу та консультування • Поради щодо відмови від паління, консультування та фармакотерапія за показаннями^e • Перевірка сімейного анамнезу^f 		Стадія I–IVA ^{g,h} (локорегіональна хвороба, крім T4b або нерезектабельної категорії N3 ^h)		Плоскоклітинна карцинома	Див. ESOPH-2
		Аденокарцинома		Див. ESOPH-11	
		Стадія IVA ^g (включає тільки T4b або нерезектабельну категорію N3) і IVB (метастатична хвороба)		Плоскоклітинна карцинома	Див. ESOPH-10
		Аденокарцинома		Див. ESOPH-19	

a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\).](#)

b Ендоскопічна резекція (ER) також може бути терапевтичною для ранніх стадій раку.

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C \).](#)

e [Див. Настанова NCCN щодо відмови від куріння.](#)

f [Див. Принципи оцінки генетичного ризику раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу \(EGJ\) \(ESOPH-D\).](#) Також див. [Настанову NCCN щодо скринінгу](#)

[колоноректального раку](#) та [Оцінки високого ризику генетичного/сімейного анамнезу: молочні залози, яєчники та підшлункова залоза.](#)

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

h У разі ураження вузлів черевної порожнини при раку стравохідно-шлункового переходу (EGJ)/дистального відділу стравоходу слід розглянути застосування комбінованої терапії.

Плоскоклітинна карцинома (ПКК)	pTis ^{m,n}	Ендоскопічна терапія (надається перевага):	Ендоскопічний нагляд	
		<ul style="list-style-type: none"> ендоскопічна резекція (ER)^a абляція^a ER з наступною абляцією^{a,q,r} 	Див. ESOPH-A (4 з 5)	
	pT1a ^{m,n}	або езофагектомія ^{c,d,s,t,u}	Ендоскопічна терапія (надається перевага):	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-6)
			<ul style="list-style-type: none"> ендоскопічна резекція (ER)^a ER з наступною абляцією^{a,q,r} 	Ендоскопічний нагляд
	pT1b,N0 ^m	або езофагектомія ^{c,d,s,t,u}	Ендоскопічна терапія (надається перевага):	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-6)
	cT1b–T4a,N0–N+ ^o	езофагектомія ^{c,d,t,u,v}		
cT4b ^p		+		

a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\)](#).

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\)](#).

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

m Класифікація пухлин pTis, pT1a і pT1b визначається патологією діагностичного зразка, взятого під час ендоскопічної резекції. Див [Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

n Початкова діагностична процедура ендоскопічної резекції може виявитися терапевтичною для деяких пацієнтів, але іншим може знадобитися додаткова терапія до початку нагляду.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

p Для окремих пацієнтів розгляньте можливість ендолумінального стентування, якщо це необхідно. [Див. Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#).

q Для категорій pTis та pT1a рівень доказів для проведення абляції ПКК після ендоскопічної резекції низький. Однак може знадобитися додаткова абляція, якщо є багатоочагова дисплазія/карцинома високого ступеню тяжкості in situ. Абляція може не знадобитися, якщо є всі ураження повністю видалені. Для довідок [див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

r Ендоскопічну резекцію з подальшою абляцією можна використовувати для повного усунення залишкової дисплазії.

s Езофагектомія показана пацієнтам з обширною карциномою in situ (pTis або дисплазією високого ступеню (HGD)) або pT1a, особливо з вузловим захворюванням, яке не контролюється належним чином шляхом абляції або ендоскопічної резекції з наступною абляцією.

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати еностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

v Радикальна хіміопроменева терапія може бути відповідним варіантом для пацієнтів, які відмовляються від хірургії; див. (ESOPH-8).

ГІСТОЛОГІЯ		КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g		ВАРІАНТИ ПЕРВИННОГО ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ МЕДИЧНИХ ПРОТИПОКАЗАНЬ		
Плоскоклітинна карцинома		cT1b–cT2, N0 (ураження низького ризику: <3 см, добре диференційовані) ^o	→	Езофагектомія ^{c,d,t,u} (окрім шийного відділу стравоходу)	→	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-6)
		cT2, N0 (ураження високого ризику: лімфоваскулярна інвазія (LVI), ≥3 см, погано диференційована)	→	Передопераційна хіміопроменева терапія ^{x,y} (окрім шийного відділу стравоходу)	→	Див. Оцінка відповіді на лікування (ESOPH-5)
		cT1b–cT2, N+ або cT3–cT4a, будь-які вузли Nw	→	або Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y} (окрім шийного відділу стравоходу)	→	Подальше спостереження (Див. ESOPH-9)
		cT4b ^p	→	Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y} або	→	Див. Оцінка відповіді на лікування (ESOPH-5)
						Розгляньте можливість проведення тільки хімотерапії в умовах інвазії в трахею, великі судини, тіло хребця або серце ^x Див. Паліативне лікування (ESOPH-10)

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\)](#).

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\)](#).

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

p Для окремих пацієнтів розгляньте можливість ендолюмінального стентування, якщо це необхідно.

[Див. Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#).

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати єюностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

w Бажане гістологічне підтвердження для позитивних вузлів з підозрою на злоякісність

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\)](#).

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЛОСКОКЛІТИННУ КАРЦИНОМУ З МЕДИЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ	ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ	РЕЗУЛЬТАТ	ДОДАТКОВЕ КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ	
Передопераційна хіміопроменева терапія ^{x,y}	<ul style="list-style-type: none"> ● ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ (фтордезоксиглюкози) (надається перевага) або ПЕТ^z із застосуванням ФДГ ● КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням (немає потреби, якщо проведено ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ)^{aa} ● Ендоскопія верхніх відділів ШКТ і біопсія^{bb} (необов'язково, якщо планується хірургічна операція) 	Жодних доказів хвороби ^{cc}	Езофагектомія ^{c,d,t,u} або Нагляд ^{bb} (категорія 2В) Див. Подальше спостереження (ESOPH-9)	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-7)
		Стійке локальне захворювання	Езофагектомія ^{c,d,t,u} (надається перевага) або Див. Паліативне лікування (ESOPH-10)	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-7)
		Нерезектабельне або метастатичне захворювання	Див. Паліативне лікування (ESOPH-10)	
Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y}	<ul style="list-style-type: none"> ● ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ (фтордезоксиглюкози) (надається перевага) або ПЕТ^z із застосуванням ФДГ ● КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням (немає потреби, якщо проведено ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ)^{aa} ● Ендоскопія верхніх відділів ШКТ і біопсія^{bb} 	Жодних доказів хвороби ^{cc}	Нагляд ^{cc}	Подальше спостереження (Див. ESOPH-9)
		Стійке локальне захворювання	Езофагектомія ^{c,d,t,u} (надається перевага) або Див. Паліативне лікування (ESOPH-10)	
		Нове метастатичне захворювання	Див. Паліативне лікування (ESOPH-10)	

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\).](#)

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати єюностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\).](#)

z Оцінка через $\geq 5-8$ тижнів після завершення передопераційної терапії.

aa КТ органів малого тазу за наявності клінічних показань.

bb [Див. Нагляд після лікування – Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A 4 з 5\).](#)

cc Якщо хірургічне втручання не розглядається для лікування, слід провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ та біопсію.

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ/КЛІНІЧНІ ПАТОЛОГІЧНІ ВИСНОВКИ ДЛЯ <u>ПЛОСКОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ</u> (Пацієнти <u>не отримали</u> передопераційну хіміопроменеву терапію)	КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g	ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ	
R0 резекція ^{dd} 	p Будь-яка пухлина (T), будь-який вузол (N) 	Нагляд 	<u>Подальше спостереження</u> (Див. ESOPH-9)
R1 резекція ^{dd} 		Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину)	
R2 резекція ^{dd} 		Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину) або Паліативне лікування (ESOPH-10)	

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\)](#).

dd R0 = раку немає у краях резекції, R1 = мікроскопічний залишковий рак, R2 = макроскопічний залишковий рак або M1.

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ/КЛІНІЧНІ ПАТОЛОГІЧНІ ВИСНОВКИ ДЛЯ <u>ПЛОСКОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ</u> (Пацієнти отримали передопераційну хіміопроменеву терапію)	КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^{g,dd}	ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ		
R0 резекція ^{dd}	ур T0, N0 ^{ee}	→	Нагляд →	Подальше спостереження (Див. ESOPH-9)
	ур T позитивна та/або N позитивна ^{ee}	→	Ніволумаб (категорія 1) ^{x,ff} →	
R1 резекція ^{dd}	→		Спостереження до прогресування або	
R2 резекція ^{dd}	→		Паліативне лікування (ESOPH-10)	

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

dd R0 = раку немає у краях резекції (?вогнища пухлинного росту на краях резекції не визначалися), R1 = мікроскопічний залишковий рак, R2 = макроскопічний залишковий рак або M1.

ee Префікс «ур» використовується для позначення випадків, коли стадіювання проводиться після передопераційної терапії.

ff Див. Настанову NCCN щодо управління побічними явищами, що пов'язані з імунотерапевтичними засобами. [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою ніволумаб в Україні не зареєстровано.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g У РАЗІ ПЛОСКОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ		ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ - НЕ КАНДИДАТІВ НА ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ^L			
pTis ^{m,n} →		Ендоскопічна резекція (ER) ^a або Абляція ^a або ER з наступною абляцією ^{a,q,r}	→	Ендоскопічний нагляд Див. ESOPH-A (4 з 5)	
pT1a ^{m,n} →		ER або ER з наступною абляцією ^{a,q,r}	→		
pT1b,N0 ^m →		ER ^a або ER з наступною абляцією ^{a,r}	→	Ендоскопічний нагляд Див. ESOPH-A (4 з 5) або Розгляньте можливість проведення радикальної хіміопроменевої терапії ^{x,y} для пухлин з незадовільними прогностичними характеристиками ^{hh}	
cT1b–T4a,N0–N+ ^o або cT4b (нерезектабельна)	↙ ↘	Неоперабельний кандидат ^l здатний переносити хіміопромінування	→	Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y}	→ Подальше спостереження (Див. ESOPH-9)
		Неоперабельний кандидат ^l не здатний переносити хіміопромінування	→	Паліативна променева терапія ^y або Паліативна/найкраща підтримуюча терапія ^{gg}	

a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#) .

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

l Нездатні за медичними показаннями переносити великі (?обширні) операції або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

m Класифікація пухлин pTis, pT1a і pT1b визначаються патологією діагностичного зразка, взятого під час ендоскопічної резекції. Див. [Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

n Початкова діагностична процедура ендоскопічної резекції може виявитися терапевтичною для деяких пацієнтів, але іншим може знадобитися додаткова терапія до початку нагляду.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

q Для категорій pTis та pT1a рівень доказів для проведення абляції ПКК після ендоскопічної резекції низький. Однак може знадобитися додаткова абляція, якщо багатоочагова дисплазія/карцинома високого ступеню тяжкості in situ. Абляція може не знадобитися, якщо є всі ураження повністю видалені. Для довідок [див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

r Ендоскопічну резекцію з подальшою абляцією можна використовувати для повного усунення залишкової дисплазії.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\)](#) .

gg Див. [Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#).

hh Незадовільні прогностичні характеристики включають лімфоваскулярну інвазію (LVI), погано диференційовану гістологію, позитивний(і) край(і) та/або максимальний діаметр пухлини 2 см або більше.

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ/НАГЛЯД ЗА ПЛОСКОКЛІТИННОЮ КАРЦИНОМОЮ ^{ii,jj}	РЕЦИДИВ		ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ	ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ		
<ul style="list-style-type: none"> Анамнез та фізикальний огляд (Н&Р) ➤ Якщо несимптоматичний перебіг: Н&Р кожні 3-6 міс. протягом 1-2 років, кожні 6-12 міс. протягом 3-5 років, потім щорічно Загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові, за наявності клінічних показань Дослідження методами візуалізації, за наявності клінічних показань^{gg} Ендоскопія та біопсія верхніх відділів ШКТ, за наявності клінічних показань^{bb,ii} Проведення механічного бужування при стриктурах анастомозу Оцінка нутритивного статусу та консультування 	<p>Локорегіональний рецидив: попередня езофагектомія, відсутня попередня хіміопроменева терапія</p>	<p>→</p>	<p>Одночасне проведення хіміопроменевої терапії^{x,y} (надається перевага) або хірургії^{c,d} або хіміотерапії^x або паліативної/найкращої підтримуючої терапії^{gg}</p>	<p>КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуваннямⁱⁱ</p>	<p>Рецидив</p>	<p>Паліативне лікування (ESOPH-10)</p>
	<p>Локорегіональний рецидив (попередня хіміопроменева терапія, відсутня попередня езофагектомія),</p>	<p>Резектабельна та операбельна за медичними показаннями</p> <p>Нерезектабельна та неоперабельна за медичними показаннями</p>	<p>Езофагектомія^{c,d,t,u}</p>	<p>КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуваннямⁱⁱ</p>	<p>Рецидив</p>	<p>Паліативне лікування (ESOPH-10)</p>
	<p>Метастатичне захворювання</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>Паліативне лікування (ESOPH-10)</p>

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\)](#) .

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати єюностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\).](#)

bb [Див. Нагляд після лікування – Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A 4 з 5\).](#)

gg [Див. Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#)

ii [Див. Принципи нагляду \(ESOPH-I\).](#)

jj [Див. Принципи життя пацієнта та догляду за ним після діагностування онкологічного захворювання \(ESOPH-J\).](#)

ЩОДО ПЛОСКОКЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ	ЗАГАЛЬНИЙ СТАН		ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ		
Нерезектабельне локально прогресуюче, локально рецидивуюче або метастатичне захворювання		Індекс за шкалою Карновського $\geq 60\%$ або Індекс за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) ≤ 2		Тестування мікросателітної нестабільності (MSI) або ПЛР/репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR) за допомогою імуногістохімії (ІНС), а також тестування на експресію ліганда білка PD-L1, якщо метастатичне захворювання задокументоване/підозрюють ^c • Якщо після завершення вищезазначеного тесту доступна достатня кількість тканини, розгляньте можливість секвенування наступного покоління (NGS)	
		Індекс за шкалою Карновського $<60\%$ або Індекс за шкалою ECOG ≥ 3		Паліативна/найкраща підтримуюча (?симптоматична) терапія ^{gg}	

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

gg [Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#)

kk Подальше лікування після двох послідовних схем має залежати від загального стану та наявності клінічних випробувань.

ГІСТОЛОГІЯ		КЛІНІЧНА СТАДІЯ ^g		ДОДАТКОВА ОЦІНКА (ЗА КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗАННЯМ)				
Аденокарцинома	→	Стадія I–IVA ^{g,h} (локорегіональна хвороба, крім категорії T4b або нерезектабельної категорії N3)	→	<ul style="list-style-type: none"> ● Мультидисциплінарна оцінкаⁱ ➤ Розгляньте можливість ентерального годування через зонд^j для передопераційної нутритивної підтримки ➤ Лапараскопія (необов'язково), якщо немає доказів захворювання категорії M1, а пухлина локалізується у стравохідно-шлункового переході 	→	Медичні показання до хірургії ^k (?Операбельний кандидат)	→	Див. ESOPH-12
					→	Кандидат, якому не показана хірургія ^l (?Неоперабельний кандидат)	→	Див. ESOPH-17

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

h У разі ураження вузлів черевної порожнини при раку стравохідно-шлункового переходу (EGJ)/дистального відділу стравоходу слід розглянути застосування комбінованої терапії.

i [Див. Принципи мультидисциплінарного командного підходу до раку стравоходу \(ESOPH-E\)](#).

j Застосування черезшкірної ендоскопічної гастростомії (ЧЕГ) може бути розглянуто для пацієнтів з пухлинами шийного відділу стравоходу, які отримують радикальну хіміопроменеву терапію, або для пацієнтів з резектабельними

пухлинами із захватом маргінальної ділянки. Перед встановленням трубки для черезшкірної гастростомії рекомендується оцінка мультидисциплінарної команди. Підхід, час і розташування трубки для годування слід обговорити з хірургом перед її встановленням.

k Здатні за медичними показаннями переносити великі операції.

l Нездатні за медичними показаннями переносити великі операції або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g		ВАРІАНТИ ПЕРВИННОГО ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ МЕДИЧНИХ ПРОТИПОКАЗАНЬ		
Аденокарциноми	pTis ^{m,n}	Ендоскопічна терапія (надається перевага):	Ендоскопічне нагляд	Див. ESOPH-A (4 з 5)
		<ul style="list-style-type: none"> ● ендоскопічна резекція (ER)^a ● абляція^a ● ER з наступною абляцією^{a,mm} 		
	pT1a ^{m,n}	або	Езофагектомія ^{c,d,t,u,nn}	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-15)
		Ендоскопічна терапія (надається перевага):	Ендоскопічний нагляд	Див. ESOPH-A (4 з 5)
	Поверхнева pT1b ^{m,n}	<ul style="list-style-type: none"> ● ендоскопічна резекція (ER)^a ● ER з наступною абляцією^{a,mm} 	або	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-15)
		Езофагектомія ^{c,d,t,u,ll}	Ендоскопічний нагляд	Див. ESOPH-A (4 з 5)
pT1b,N0 ^{m,ll}	ER з наступною абляцією ^{a,mm}	або	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-15)	
	Езофагектомія ^{c,d,s,t,u,nn}	Езофагектомія ^{c,d,t,u,oo}	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-15)	
cT1b–T4a,N0–N+ ^o		Див. (ESOPH-13)		
cT4b ^p				

a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\).](#)

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\)](#) .

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

m Класифікація пухлин pTis, pT1a і pT1b визначаються патологією діагностичного зразка, взятого під час ендоскопічної резекції. Див [Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\).](#)

n Початкова діагностична процедура ендоскопічної резекції може виявитися терапевтичною для деяких пацієнтів, але іншим може знадобитися додаткова терапія до початку нагляду.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

r Для окремих пацієнтів розгляньте можливість ендолюмінального стентування, якщо це необхідно.

Див. [Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#) .

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати еноностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

ll Можна розглянути можливість проведення діагностичної ендоскопічної резекції з метою підтвердження патологічної стадії та для лікування окремих пацієнтів.

mm Ендоскопічну резекцію з подальшою абляцією можна використовувати для повного усунення залишкової дисплазії або епітелію Барретта.

nn Езофагектомія показана пацієнтам з обширною карциномою in situ (pTis або HGD), pT1a або поверхневою pT1b, особливо з вузловим захворюванням, яке недостатньо контролюється абляцією або ендоскопічною резекцією з наступною абляцією.

oo Радикальна хіміопроменева терапія може бути відповідним варіантом для пацієнтів, які відмовляються від операції, див. [\(ESOPH-17\).](#)

	КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g	ВАРІАНТИ ПЕРВИННОГО ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ БЕЗ МЕДИЧНИХ ПРОТИПОКАЗАНЬ		
Адено-карциноми	cT1b–cT2,N0 (ураження низького ризику: <3 см, добре диференційовані) ^o	Езофагектомія ^{c,d,t,u}		<u>Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-15)</u>
	cT2, N0 (ураження високого ризику: лімфоваскулярна інвазія (LVI), ≥3 см, погано диференційована) cT1b–cT2, N+ або cT3–cT4a, будь-які вузли Nw	Передопераційна хіміопроменева терапія (категорія 1) ^{x,y,pp} (надається перевага)		<u>Див. Оцінка відповіді на лікування (ESOPH-14)</u>
		або Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y} (тільки для пацієнтів, які відмовляються від хірургії)		Подальше спостереження (Див. ESOPH-18)
		Періопераційна хіміопроменева терапія ^x або Передопераційна хіміопроменева терапія ^x	Езофагектомія ^{c, d,t,u,qq}	<u>Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-16)</u>
	cT4b ^p	Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y}		<u>Див. Оцінка відповіді на лікування (ESOPH-14)</u>
		Розгляньте можливість проведення тільки хімотерапії в умовах інвазії в трахею, великі судини, тіло хребця або серце ^x <u>Див. Паліативне лікування (ESOPH-19)</u>		

c Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери (ESOPH-B).

d Див. Принципи хірургії (ESOPH-C).

g Див. Стадіювання (ST-1) для класифікації пухлини.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

r Для окремих пацієнтів розгляньте можливість ендолюмінального стентування, якщо це необхідно.

Див. Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії (ESOPH-H) .

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати еноностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

w Бажане гістологічне підтвердження для позитивних вузлів з підозрою на злоякісність

x Див. Принципи системної терапії (ESOPH-F).

y Див. Принципи променевої терапії (ESOPH-G).

rr Рекомендовано проведення повторної консультації з багатодисциплінарною групою перед операцією після неoad'ювантного лікування категорії T4a і групи великих лімфатичних вузлів N3.

ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З АДЕНОКАРЦИНОМАМИ З МЕДИЧНИМИ ПОКАЗАННЯМИ	ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ	РЕЗУЛЬТАТ	ДОДАТКОВЕ КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ	
Передопераційна хіміопроменева терапія ^{x,y} (категорія 1) (надається перевага)	<ul style="list-style-type: none"> • ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ (фтордезоксиглюкози) (надається перевага) або ПЕТ^z із застосуванням ФДГ • КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням (немає потреби, якщо проведено ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ)^{aa} • Ендоскопія верхніх відділів ШКТ і біопсія^{bb} (необов'язково, якщо планується хірургічна операція) 	Жодних доказів хвороби ^{bb}	Езофагектомія ^{c,d,t,u} (надається перевага) або Нагляд ^{cc} (категорія 2В) Див. Подальше спостереження (ESOPH-18)	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-16)
		Стійка локальна хвороба	Езофагектомія ^{c,d,t,u} (надається перевага) або Див. Паліативне лікування (ESOPH-19)	Див. Результати хірургічного втручання після езофагектомії (ESOPH-16)
		Нерезектабельне або метастатичне захворювання	Див. Паліативне лікування (ESOPH-19)	
Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y}	<ul style="list-style-type: none"> • ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ (фтордезоксиглюкози) (надається перевага) або ПЕТ^z із застосуванням ФДГ • КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням (немає потреби, якщо проведено ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ)^{aa} • Ендоскопія верхніх відділів ШКТ і біопсія^{bb} 	Жодних доказів хвороби ^{bb}	Нагляд ^{cc}	Подальше спостереження (Див. ESOPH-18)
Стійка локальна хвороба	Езофагектомія ^{c,d,u} (надається перевага) або Див. Паліативне лікування (ESOPH-19)			
Нове метастатичне захворювання	Див. Паліативне лікування (ESOPH-19)			

с [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\).](#)

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати єюностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\).](#)

z Оцінка через ≥ 5 –8 тижнів після завершення передопераційної терапії.

aa КТ органів малого тазу за наявності клінічних показань.

bb [Див. Нагляд після лікування – Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A 4 з 5\).](#)

cc Якщо хірургічне втручання не розглядається для лікування, слід провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ та біопсію.

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ/КЛІНІЧНІ ПАТОЛОГІЧНІ ВИСНОВКИ СТОСОВНО <u>АДЕНОКАРЦИНОМ</u> (Пацієнти <u>не отримали</u> передопераційну хіміопроменеву терапію або хіміотерапію)		КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g	ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ		
R0 резекція ^{dd}	Вузол негативний	pTis та pT1	Нагляд	→	→
		pT2	Нагляд або Розгляньте можливість хіміопроменевої терапії (категорія 2B) ^{x,y,rr} для окремих пацієнтів ^{ss}		
		pT3, pT4a	Нагляд або Розгляньте можливість хіміопроменевої терапії ^{x,y,rr} (на основі фторпіримідину)		
	Вузол позитивний (будь-яка T)		Хіміопроменева терапія ^{x,y,rr} (на основі фторпіримідину) або Хіміотерапія ^x		→
R1 резекція ^{dd}			Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину)		
R2 резекція ^{dd}			Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину) або Паліативне лікування (див. ESOPH-19)		

Подальше спостереження (Див. **ESOPH-18)**

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\)](#).

dd R0 = раку немає у краях резекції (?вогнища пухлинного росту на краях резекції не визначалися), R1 = мікроскопічний залишковий рак, R2 = макроскопічний залишковий рак або M1.

rr Smalley SR та ін. J Clin Oncol 2012; 30: 2327-2333. [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

ss Розгляньте можливість хіміопроменевої терапії для пацієнтів з високим ризиком патологічних змін у нижній частині стравоходу або аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу. Особливості високого ризику включають погано диференційований рак або рак високого ступеня, лімфоваскулярну інвазію (LVI), периневральну інвазію або вік <50 років

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ/КЛІНІЧНІ ПАТОЛОГІЧНІ ВИСНОВКИ СТОСОВНО <u>АДЕНОКАРЦИНОМ</u> (Пацієнти отримали передопераційну хіміопроменеву терапію або хіміотерапію)	КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g	ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ	
R0 резекція ^{dd}	ур T0, N0 ^{ee}	Спостереження до прогресування або Хіміотерапія ^{x,uu} , якщо застосовувалася на періопераційному етапі (категорія 1)	→ Подальше спостереження (Див. ESOPH-18)
	ур T позитивна та/або N позитивна ^{ee,tt}	Ніволумаб, якщо отримували передопераційну хіміопроменеву терапію (категорія 1) ^{x,ff} або Спостереження до прогресування або Хіміотерапія ^{x,uu} , якщо отримували її на періопераційному етапі (категорія 1)	
R1 резекція ^{dd}		Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину) тільки, якщо <u>не</u> отримували її на передопераційному етапі або Спостереження до прогресування або Розгляньте можливість повторної резекції	
R2 резекція ^{dd}		Хіміопроменева терапія ^{x,y} (на основі фторпіримідину) тільки, якщо не отримували на передопераційному етапі або Паліативне лікування (ESOPH-19)	

^g Див. Стадіювання (ST-1) для класифікації пухлини.

^x Див. Принципи системної терапії (ESOPH-F).

^y Див. Принципи променевої терапії (ESOPH-G).

^{dd} R0 = раку немає у краях резекції (?вогнища пухлинного росту на краях резекції не визначалися),

R1 = мікроскопічний залишковий рак, R2 = макроскопічний залишковий рак або M1.

^{ee} Префікс «ур» використовується для позначення випадків, коли визначення стадії проводиться після передопераційної терапії.

^{ff} Див. Настаєна NCCN щодо управління побічними явищами, що пов'язані з імунотерапевтичними засобами. [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.](#)

tt На основі поточних даних ад'ювантна хіміопроменева терапія не рекомендована пацієнтам із високим ризиком.
uu Al-Batran SE та ін. Lancet 2019; 393: 1948-1957.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПУХЛИНИ ^g У РАЗІ АДЕНОКАРЦИНОМ		ВЕДЕННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ КАНДИДАТІВ ¹			
pTis ^{m,n}		Ендоскопічна резекція (ER) ^a або Абляція ^a або ER з наступною абляцією ^{a,mm}		→	Ендоскопічний нагляд Див. ESOPH-A (4 з 5)
pT1a ^{m,n}		ER або ER з наступною абляцією ^{a,mm}		→	
pT1b,N0 ^m		ER ^a або ER з наступною абляцією ^{a,mm}		→	Ендоскопічний нагляд Див. ESOPH-A (4 з 5) Розгляньте можливість проведення радикальної хіміопроменевої терапії ^{x,y} для пухлин з незадовільними прогностичними характеристиками ^{hh}
cT1b–T4a,N0-N+, ^o або cT4b(нерезектабельна)	↙ ↘	Неоперабельний кандидат ¹ , здатний переносити хіміопроменеву терапію		→	Подальше спостереження (Див. ESOPH-18)
		Неоперабельний кандидат ¹ , не здатний переносити хіміопроменеву терапію		→	
		Радикальна хіміопроменева терапія ^{x,y}		→	
		Паліативна променева терапія ^y або Паліативна/найкраща підтримуюча терапія ^{gg}		→	

a [Див. Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

g [Див. Стадіювання \(ST-1\)](#) для класифікації пухлини.

l Нездатні за медичними показаннями переносити великі (?обширні) операції або пацієнти без медичних протипоказань, які відмовляються від операції.

m Класифікація пухлин pTis, pT1a і pT1b визначаються патологією діагностичного зразка, взятого під час ендоскопічної резекції. Див [Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A\)](#).

n Початкова діагностична процедура ендоскопічної резекції може виявитися терапевтичною для деяких пацієнтів, але іншим може знадобитися додаткова терапія до початку нагляду.

o На етапі доклінічного стадіювання не можна встановити кількість позитивних вузлів.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\)](#).

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\)](#).

gg [Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#)

hh Незадовільні прогностичні характеристики включають лімфоваскулярну інвазію (LVI), погано диференційовану гістологію, позитивний(і) край(ї) та/або максимальний діаметр пухлини 2 см або більше.

mm Ендоскопічну резекцію з подальшою абляцією можна використовувати для повного усунення залишкової дисплазії або епітелію Барретта.

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ/НАГЛЯД ЗА ПЛОСКОКЛІТИННИМИ КАРЦИНОМАМИ ^{ii,jj}	РЕЦИДИВ		ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ	ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ		
<ul style="list-style-type: none"> ● Анамнез та фізикальний огляд (Н&Р) <ul style="list-style-type: none"> ➢ Якщо несимптоматичний перебіг: Н&Р кожні 3-6 міс. протягом 1-2 років, кожні 6-12 міс. протягом 3-5 років, потім щорічно ● Загальний аналіз крові та біохімічний аналіз крові, за наявності клінічних показань ● Дослідження методами візуалізації, за наявності клінічних показань ⁱⁱ ● Ендоскопія та біопсія верхніх відділів ШКТ, за наявності клінічних показань ^{bb,ii} ● Розширення для анастоматичного стенозу ● Оцінка нутритивного статусу та консультування 	Локорегіональний рецидив: попередня езофагектомія, попередня хіміопроменева терапія не проводилася	→	Одночасне проведення хіміопроменевої терапії ^{x,y} (надається перевага) або хірургія ^{c,d} або хіміотерапія ^x або паліативна/найкраща підтримуюча терапія ^{gg}	КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням ⁱⁱ	→	Рецидив → Паліативне лікування (ESOPH-19)
	Локорегіональний рецидив (попереднє проведення хіміопроменевої терапії, попередня езофагектомія не проводилася)	Резектабельна та операбельна за медичними показаннями	Езофагектомія ^{c,d,t,u}	КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням ⁱⁱ	→	Рецидив → Паліативне лікування (ESOPH-19)
		Нерезектабельна та неоперабельна за медичними показаннями	→	→	→	Паліативне лікування (ESOPH-19)
	Метастатичне захворювання	→	→	→	→	

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

d [Див. Принципи хірургії \(ESOPH-C\)](#).

t Трансхіатальна або трансторакальна або малоінвазивна; реконструкції шлунку надається перевага.

u Зазвичай бажано виконувати еюностомію для післяопераційної нутритивної підтримки.

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

y [Див. Принципи променевої терапії \(ESOPH-G\).](#)

bb [Див. Нагляд після лікування – Принципи ендоскопічного стадіювання та терапії \(ESOPH-A 4 з 5\).](#)

gg [Див. Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#)

ii [Див. Принципи нагляду \(ESOPH-I\).](#)

jj [Див. Принципи життя пацієнта та догляду за ним після діагностування онкологічного захворювання \(ESOPH-J\).](#)

ЩОДО АДЕНОКАРЦИНОМ	ЗАГАЛЬНИЙ СТАН		ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
Нерезектабельне локально прогресуюче, локально рецидивуюче або метастатичне зворювання	Індекс за шкалою Карновського $\geq 60\%$ або Індекс за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) ≤ 2	Тестування мікросателітної нестабільності (MSI) шляхом ПЛР/репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR) шляхом імуногістохімії (IHC), а також тестування на експресію ліганда білка PD-L1, якщо підозрюють ^c метастатичну аденокарциному <ul style="list-style-type: none"> • Якщо після завершення вищезазначеного тестування доступна достатня кількість тканини, розгляньте можливість секвенування наступного покоління (NGS) 	Системна терапія ^{x,kk} та/або Паліативна/найкраща підтримуюча терапія ^{gg}
	Індекс за шкалою Карновського $<60\%$ або Індекс за шкалою ECOG ≥ 3		Паліативна/найкраща підтримуюча терапія ^{gg}

c [Див. Принципи патоморфологічної оцінки та тестування на біомаркери \(ESOPH-B\).](#)

x [Див. Принципи системної терапії \(ESOPH-F\).](#)

gg Див. [Принципи паліативної/найкращої підтримуючої терапії \(ESOPH-H\)](#)

kk Подальше лікування після двох послідовних схем має залежати від загального стану та наявності клінічних випробувань.

Повернутися до розділу «Подальше спостереження та рецидив» (Див. ESOPH-18)

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ

Ендоскопія стала важливим інструментом у діагностиці, визначенні стадії, лікуванні та нагляді за пацієнтами з раком стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (EGJ). Хоча деякі ендоскопічні процедури можна виконувати без анестезії, більшість з них виконується за допомогою поверхневої седації (зі збереженням свідомості), яку вводить ендоскопіст або медсестра-асистентка, або більш глибокої анестезії (контрольованої анестезії), що здійснюється ендоскопістом, медсестрою, медсестрою-анестезіологом або анестезіологом. Деяким пацієнтам з ризиком аспірації під час ендоскопії, може знадобитися загальна анестезія.

Діагностика

- Ендоскопія для діагностики та нагляду проводиться з метою визначення наявності та локалізації неоплазії стравоходу та проведення біопсії будь-яких підозрілих уражень. Таким чином, адекватне ендоскопічне дослідження стосується обох цих компонентів.

- Розташування пухлини відносно зубів та стравохідно-шлункового переходу, довжина пухлини, ступінь циркулярного ураження та ступінь обструкції слід ретельно реєструвати, щоб допомогти спланувати лікування. У разі наявності, слід ретельно задокументувати локалізацію, довжину та ступінь ураження у циркулярному напрямку стравоходу Барретта відповідно до Празьких критеріїв¹ та вузлики слизової оболонки.

- Наразі доступні методи ендоскопічної діагностики з високою роздільною здатністю та вузькосмуговою візуалізацією, що можуть покращити візуалізацію під час ендоскопії, виявлення уражень у стравоході та шлунку типу Барретта та інших типів².

- Для отримання достатньої кількості матеріалу для гістологічного дослідження³ необхідно виконати декілька біопсій (від шести до восьми) з використанням ендоскопічних щипців стандартного розміру. Під час спостережної ендоскопії стравоходу Барретта для виявлення дисплазії рекомендуються щипці більшого розміру⁴.

- Ендоскопічну резекцію вогнищевих вузлів слід виконувати на ранніх стадіях захворювання, щоб забезпечити точну глибину інвазії, ступінь диференціювання та наявність судинної та/або лімфатичної інвазії.⁵ Ендоскопічну резекцію слід розглядати при оцінці зони ураження стравоходу Барретта, пов'язаного з дисплазією високого ступеня (HGD), а також плям плоскоклітинної дисплазії, особливо зосереджуватися на ділянках вузлуватості або утворення виразок. Патологоанатомів слід попросити надати оцінку глибини інфільтрації пухлини у власну пластинку слизової оболонки, м'язову слизову та підслизову; інвазію в судинні структури і нерви; і наявності пухлинних або диспластичних клітин на латеральних та глибоких краях. Ендоскопічна резекція може бути повністю терапевтичною, коли ураження повністю видалено, а гістопатологічна оцінка демонструє розширення не глибше поверхневої підслизової оболонки та негативні глибокі краї; однак хворі з низько диференційованими пухлинами, глибокою інвазією у підслизові оболонки та/або лімфоваскулярною інвазією (LVI) мають значно більший ризик ураження лімфатичних вузлів.^{6,7,8}

- Цитологічне дослідження зішкрібів або змиву у поодиноких випадках бувають достатніми для початкової діагностики.

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ

Стадіювання

- Ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS), що виконується перед будь-яким лікуванням, є важливим у початковому визначенні клінічній стадії неопластичного захворювання. Ретельна увага до ультразвукових зображень забезпечує докази про глибину інвазії пухлини (позначається літерою «Т»), наявність аномальних або збільшених лімфатичних вузлів, що вказують на ймовірність виникнення раку (позначається літерою «N»), а іноді й ознаки віддаленого поширення, наприклад ураження навколишніх органів (позначається літерою «M»).⁹

- Гіпоехогенне (темне) розширення шарів стінки стравоходу визначає локалізацію пухлини з поступовою втратою шаруватого малюнка нормальної стінки стравоходу, що відповідає більшій глибині проникнення пухлини, що корелює з вищими T-категоріями. Розширення темних ділянок шарів 1–3 відповідає інфільтрації поверхневої та більш глибокої слизової оболонки, підслизової оболонки, захворюванню категорії T1. Ізольоване потовщення лише шару слизової оболонки може бути важко оцінити, що призводить до втрати чутливості EUS до поверхневого захворювання. Так само стандартний діапазон видимості з частотними перетворювачами 7,5–12 МГц може не мати роздільної здатності, щоб точно розрізнити проникнення пухлини через м'язову слизову, або поверхневе проникнення від глибокого проникнення через підслизову оболонку.^{9,10} Розширення темних ділянок шарів 1–4 корелює з проникненням в м'язову оболонку, захворюванням категорії T2, а розширення поза зовнішній край гладкого м'язу м'язової оболонки корелює з інвазією в адвентиціальну оболонку, захворюванням категорії T3. Втрата яскравого тканинного простору між областю пухлини та оточуючими структурами, такими як плевра, діафрагма та перикард корелює із захворюванням категорії T4a, тоді як інвазія в оточуючі структури, такі як трахея, аорта, легені, серце, печінка або підшлункова залоза корелює із захворюванням категорії T4b.

- Для невеликих уражень лімфатичних вузлів ≤ 2 см рекомендується ендоскопічна резекція, оскільки вона забезпечує більш точну інформацію про глибину інвазії, ніж результати EUS.¹⁰ Рішення про перехід до подальшої терапії, такої як резекція або абляція, або про розгляд ендоскопічної резекції в якості повністю терапевтичної залежатиме від остаточної оцінки патологічних змін зразка, отриманого під час резекції.

- Медіастинальні та перигастральні лімфатичні вузли добре видно за допомогою EUS, а виявлення збільшених, гіпоехогенних (темних), однорідних, добре окреслених, округлих структур в цих ділянках корелює з наявністю злоякісного або запального процесу у лімфатичних вузлах. Точність цього діагнозу значно підвищується при комбінації ознак, але також підтверджується при використанні тонкоіголкової аспіраційної біопсії (FNA) для цитологічного дослідження.¹¹ Слід виконати FNA підозрілих лімфатичних вузлів, якщо її можна виконати без проходження ділянки первинної пухлини або великих кровоносних судин, і чи вплине це на рішення про лікування. За наявності рекомендується передпроцедурний огляд сканів КТ та ПЕТ з ФДГ перед езофагогастроуденоскопією (EGD)/EUS, щоб повністю ознайомитися з вузловим розподілом для можливої FNA.

- Обструкція пухлин може підвищити ризик перфорації під час визначення стадій за допомогою EUS. Використання дротяних зондів EUS або мінізондів, можуть дозволити визначення стадій за допомогою EUS з меншим ризиком перфорації. У деяких випадках розширення злоякісної структури дозволить завершити її стадіювання і може бути доцільним, але існує підвищений ризик перфорації після розширення.

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІЮВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ

Первинне лікування

- Метою ендоскопічної терапії [шляхом ендоскопічної резекції слизової оболонки (EMR), ендоскопічної підслизової дисекції (ESD) та/або абляції] є повне видалення або знищення захворювання на ранній стадії (pTis, pT1a, виділена поверхнева pT1b без LVI) і передпухлинної тканини (стравохід Барретта).

- Захворювання на ранній стадії, Tis, також відоме як дисплазія високого ступеню (HGD), необхідно повністю охарактеризувати, включаючи оцінку наявності вузловатості, латерального поширення та виключення наявності мультифокального захворювання, а також виключення метастазів у лімфатичні вузли за допомогою EUS в окремих випадках з підвищеним ризиком. Це важливо для надання дозволу приймати рішення щодо ендоскопічної терапії абляційними методами, такими як радіочастотна абляція (РЧА), кріоабляція, фотодинамічна терапія (ФДТ) та/або ендоскопічна резекція.¹²⁻¹⁵ Ділянки вузловатості або виразок слід видалити шляхом резекції, а не абляції. Повністю плоскі, дрібні ураження (≤ 2 см) плоскоклітинної HGD/Tis (карциноми in situ) та стравохід Барретта, пов'язані з плоскоклітинною HGD, слід лікувати за допомогою ендоскопічної резекції, оскільки вона забезпечує більш точну гістологічну оцінку ураження. Більші плоскі ураження (> 2 см) можна ефективно лікувати за допомогою ендоскопічної резекції, але це пов'язано з більшим ризиком ускладнень. Такі ураження можна ефективно лікувати за допомогою лише абляції, але наявні дуже обмежені дані щодо лікування плоскоклітинної HGD за допомогою лише абляції.^{12,13,16-19}

- Ураження, які виявляються патологічно обмеженими власною пластинкою слизової оболонки або м'язовою оболонкою слизової оболонки (pT1a), або поверхневою підслизовою оболонкою (pT1b), за відсутності ознак метастазів у лімфатичні вузли, LVI або низького ступеня диференціації можна лікувати за допомогою повної ендоскопічної резекції.²⁰⁻²² Проте слід провести всебічне та детальне обговорення порівняльного ризику езофагектомії порівняно з можливістю супутнього вузлового захворювання, бажано за участю пацієнта та хірурга, особливо у випадках з більш великими пухлинами або більш глибокою інвазією. Абляційну терапію залишкового стравоходу Барретта слід виконувати після ендоскопічної резекції.¹⁷ Повну ерадикацію стравоходу Барретта можна також виконати за допомогою більш агресивного застосування EMR (ширококутної EMR) або ендоскопічного висічення у межах підслизового шару (ESD) при первинному втручанні, якщо необхідно для повної резекції ділянки поверхневої пухлини або вузловатості на слизовій оболонці ≤ 2 см у максимальному розмірі.²³

- Рівень доказів для проведення абляції плоскоклітинної карциноми (SCC) після ендоскопічної резекції низький. Однак у разі мультифокальної HGD/карциноми in situ в інших місцях стравоходу може знадобитися додаткова абляція. Абляція може не знадобитися для уражень, які повністю висічені.^{16,24,25}

- Ендоскопічна терапія вважається «бажаною» для пацієнтів з обмеженим захворюванням на ранній стадії (Tis та T1a, ≤ 2 см, добре або помірно диференційована карцинома), оскільки після ендоскопічної терапії ризик проникнення метастазів у лімфатичні вузли, локального або віддаленого рецидиву та смерті від раку стравоходу низький.¹⁷

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІУВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ

Лікування симптомів

- Розширення стравоходу можна виконувати за допомогою розширюючих балонів або розширювачів, щоб тимчасово усунути обструкцію, викликану пухлиною, або стриктури, пов'язані з лікуванням. Слід бути обережними, щоб уникнути надлишкового розширення та мінімізувати ризик перфорації.

- Довгострокове полегшення дисфагії може бути досягнуто за допомогою ендоскопічної абляції пухлини Nd:YAG-лазером, фотодинамічної терапії (ФДТ) та кріоабляції, або введення металевих, або пластикових стентів, що розширюються, під ендоскопічним і рентгенологічним контролем.^{26,27}

- Довгострокове паліативне лікування анорексії, дисфагії або недоїдання може бути досягнуто з метою годування за допомогою проведення гастростомії або єюностомії під ендоскопічним або рентгенологічним контролем. Розміщення гастростоми в передопераційних умовах може порушити судинну систему шлунку, тим самим перешкоджати створенню шлункового каналу хірургічним шляхом під час езофагектомії, і цього слід уникати.

Нагляд після лікування

- Розгляньте можливість відкладення оціночної ендоскопії з біопсією на 6 тижнів або більше, після завершення передопераційної терапії у пацієнтів, для яких розглядається можливість уникнення операції.²⁸

- Обстеження EUS, що проводяться після хіміотерапії або променевої терапії, мають знижену здатність точно визначити поточну стадію захворювання.²⁹ Подібним чином, біопсія, що виконана після хіміотерапії або променевої терапії, може не точно діагностувати наявність залишкового захворювання.²⁸

- Ендоскопічний нагляд після радикального лікування раку стравоходу вимагає ретельної уваги для детального опису змін на поверхні слизової оболонки та множинних біопсій з будь-яких візуалізованих патологічно змінених ділянок. Щоб виключити причини, пов'язані з неопластичними процесами, слід провести біопсію стриктур. FNA під контролем EUS слід проводити, якщо на зображенні поперечного зрізу спостерігаються підозрілі лімфатичні вузли або ділянки потовщення стінки.

- Ендоскопічний нагляд після абляційної терапії або ендоскопічної резекції на ранніх стадіях раку стравоходу слід продовжувати після завершення лікування ([Див. ESOPH-D](#)). Біопсію неосквामозного епітелію слизової оболонки слід робити навіть за відсутності патології слизової оболонки, оскільки можлива дисплазія іноді має місце під сквामозним епітелієм слизової оболонки.

- Ендоскопічний нагляд повинен також включати пошук наявності стравоходу Барретта та чотириквADRантну біопсію для виявлення залишкової або рецидивуючої дисплазії. Слід розглянути можливість проведення абляції залишкової або рецидивуючої дисплазії високого та низького ступеня тяжкості за допомогою радіочастотної абляції або кріоабляції.

- Пацієнти, у яких провели терапевтичну ендоскопічну резекцію, повинні знаходитися під ендоскопічним наглядом ([див. ESOPH-I](#)).

ПОСИЛАННЯ

ПРИНЦИПИ ЕНДОСКОПІЧНОГО СТАДІУВАННЯ ТА ТЕРАПІЇ

- ¹Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399.
- ²Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Raganath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-359.
- ³Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-231.
- ⁴Komanduri S, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1072-1078 e1.
- ⁵Thomas T, Singh R, Raganath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. *Surg Endosc* 2009;23:1609-1613.
- ⁶Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504.
- ⁷Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3278-3288.
- ⁸Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054.
- ⁹Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601.
- ¹⁰Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253.
- ¹¹Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217.
- ¹²Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
- ¹³Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685.
- ¹⁴Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468.
- ¹⁵Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206.
- ¹⁶Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190.
- ¹⁷Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.
- ¹⁸Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468.
- ¹⁹Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731.
- ²⁰Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249.
- ²¹Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658-664.
- ²²Lee L, Ronellenfitsch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2013;217:191-199.
- ²³van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773.
- ²⁴van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011;43:282-290.
- ²⁵Becker V, Bajbouj M, Schmid RM, Meining A. Multimodal endoscopic therapy for multifocal intraepithelial neoplasia and superficial esophageal squamous cell carcinoma - a case series. *Endoscopy* 2011;43:360-364.
- ²⁶Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42:507-512.
- ²⁷Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796.
- ²⁸Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767.
- ²⁹Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1216-1221.

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Таблиця 1 Патоморфологічна оцінка

Тип зразка	Аналіз/Інтерпретація/Звітність ^a
Біопсія	Включити до звіту про патоморфологічну оцінку: <ul style="list-style-type: none"> ● інвазію, за наявності; зазначити у звіті дисплазію високого ступеня в стравоході Барретта з метою стадіювання як внутрішньоєпітеліальну неоплазію (дисплазію) (Tis)^{b,c,d} ● гістологічний тип^e ● ступінь^f ● наявність або відсутність стравоходу Барретта ● Тестування на MSI за допомогою ПЛР/Секвенування наступного покоління або MMR за допомогою імуногістохімічного аналізу (ІНС) рекомендовано для всіх пацієнтів з вперше виявленим раком стравоходу.
Ендоскопічна резекція	Включити до звіту про патоморфологічну оцінку: <ul style="list-style-type: none"> ● інвазію, за наявності^{b,d} ● гістологічний тип^e ● ступінь^f ● глибину інвазії пухлини ● судинну/лімфатичну інвазію ● стан країв слизової оболонки та глибоких країв ● Тестування на MSI за допомогою ПЛР/Секвенування наступного покоління або MMR за допомогою імуногістохімічного аналізу (ІНС) рекомендовано для всіх пацієнтів з вперше виявленим раком стравоходу.
Езофагогастректомія, без попередньої хіміопроменевої терапії	До звіту про патоморфологічну оцінку включити усі елементи, як для ендоскопічної резекції слизової оболонки, а також: <ul style="list-style-type: none"> ● розташування середньої точки пухлини відносно стравохідно-шлункового переходу^g ● зазначити, чи перетинає пухлина стравохідно-шлунковий перехід ● стан лімфатичних вузлів і кількість видалених лімфатичних вузлів ● Тестування на MSI за допомогою ПЛР/Секвенування наступного покоління або MMR за допомогою імуногістохімічного аналізу (ІНС) рекомендовано для всіх пацієнтів з вперше виявленим раком стравоходу.
Езофагогастректомія з попередньою хіміопроменевою терапією	<ul style="list-style-type: none"> ● з місця пухлини слід ретельно відібрати зразок з поданням всього стравохідно-шлункового переходу або виразки/пухлинного ложа для зразків, які беруть під час хірургічної операції після неoad'ювантної терапії (s/p) без явної залишкової пухлини ● для звіту про патоморфологічну оцінку включити усі елементи, як для резекції без попередньої хіміопроменевої терапії плюс оцінку ефекту лікування

^a Для звітності про результати патоморфологічного дослідження рекомендується використання стандартизованого мінімального набору даних, наприклад, Протоколи лікування раку Коледжу американських патологоанатомів (the College of American Pathologists Cancer Protocols (доступно за адресою <http://www.cap.org>)

^b Для цілей подання даних стравохід Барретта з дисплазією високого ступеня у зразку, отриманому під час резекції стравоходу, зазначається у звіті як «інтраєпітеліальна неоплазія (дисплазія) (Tis)».¹

с Біоптати, які демонструють стравохід Барретта з підозрою на дисплазію, для підтвердження повинні перевірятися другим патологоанатомом, який є експертом по захворюванням шлунково-кишкового тракту.²

d Інвазію в потовщену і подвійну м'язову слизову оболонку не слід помилково інтерпретувати як інвазію у власну м'язову оболонку стравоходу Барретта.³

e Необхідно встановити специфічний діагноз плоскоклітинної карциноми або аденокарциноми, коли це можливо, для стадіювання та лікування. Стадію змішаних аденосквамозних карцином та карцином, що не класифіковані інакше, визначають з

використанням системи класифікації стадій онкологічних захворювань «пухлина-вузол-метастази» (TNM) Американського спільного комітету з питань раку (AJCC) для плоскоклітинної карциноми.¹

f Ступінь патологічного процесу необхідна для групування стадій у 8-му виданні AJCC TNM.¹

g Середня точка пухлини, що виникає в проксимальній частині (шириною 2 см) шлунку і перетинає стравохідно-шлунковий перехід, класифікується з метою стадіювання як карциноми стравоходу.¹

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Оцінка відповіді на лікування

Слід вказати про відповідь первинної пухлини на попередню хіміотерапію та/або променеву терапію. Наявність залишкової первинної пухлини у видаленому препараті під час резекції після проведення неoad'ювантної терапії, пов'язана з меншою загальною виживаністю як для аденокарциноми⁴⁻⁶, так і для плоскоклітинної карциноми (SCC) стравоходу.⁷

Хоча системи оцінки відповіді пухлини для раку стравоходу не були уніфіковано прийняті, зазвичай системи трьох категорій забезпечують хорошу відтворюваність серед патоморфологів.^{6,8,9} Слід використовувати Модифіковану схему Райана для оцінки регресу пухлини, що наведена в Протоколи лікування раку Коледжу американських патологоанатомів (CAP) для карциноми стравоходу (доступно за адресою <http://www.cap.org>).^{8,9} Значні пули безклітинного муцину можуть бути присутніми після хіміопромінювання, але не повинні інтерпретуватися як ті, що вказують на залишкову пухлину. Хоча система, описана Wu, спочатку була обмежена оцінкою первинної пухлини, рекомендується включати лімфатичні вузли до шкали оцінки регресу пухлини¹⁰ через вплив наявних пухлинних клітин в лімфатичних вузлах на виживання.

Таблиця 2h

Оцінка регресу пухлини ⁹	Опис протоколів лікування раку CAP
0 (повна відповідь)	Відсутні життєздатні злякисні клітини, включаючи лімфатичні вузли
1 (майже повна відповідь)	Присутні окремі клітини або поодинокі невеликі групи ракових клітин
2 (часткова відповідь)	Пухлинна тканина з ознаками явної регресії, але більшою за окремі клітини або поодинокі невеликі групи пухлинних клітин
3 (незадовільна відповідь або відсутність відповіді)	Пухлинна тканина з мінімальними ознаками/ без ознак регресії.

^h Відтворено та адаптовано з дозволу Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Протокол дослідження зразків, відібраних у пацієнтів з карциномою стравоходу. У:Форми протоколу лікування раку (Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. In: Cancer Protocol Templates.) Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017 (available at <http://www.cap.org>).

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Оцінка гіперекспресії або ампліфікації HER2 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу

Для пацієнтів з неоперабельною локально поширеною, рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою стравоходу або стравохідно-шлункового переходу, для яких розглядається терапія трастузумабом¹, рекомендується проведення оцінки на наявність гіперекспресії HER2 пухлини за допомогою імуногістохімії (IHC) та флуоресцентної in situ гібридизації (FISH) або інших методів in situ гібридизації (ISH).¹¹ Секвенування наступного покоління (NGS) пропонує можливість оцінити численні мутації одночасно, разом з іншими молекулярними явищами, такими як ампліфікація, делеції, мутаційне навантаження на пухлини і статус мікросателітної нестабільності. Можна розглянути NGS замість послідовного тестування на окремі біомаркери при обмеженій кількості діагностичної тканини або нездатності пацієнта пройти традиційну біопсію. Слід зазначити, що NGS властиві декілька обмежень і, отже, коли це можливо, використання «золотого стандарту», а саме аналізи імуногістохімії та гібридизації in situ (IHC/ISH) повинні бути виконані спочатку, і якщо доступна достатня кількість тканини, можна розглянути можливість додаткового тестування NGS. Повторне тестування з метою визначення біомаркерів може бути розглянуто у випадку клінічних або радіологічних ознак прогресії захворювання у пацієнтів з поширеною/метастатичною аденокарциномою стравоходу/шлунково-стравохідного з'єднання.

Таблиця 3 Імуногістохімічні критерії оцінки експресії HER2 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу^{1,к}

	Профіль експресії хірургічного зразка, Імуногістохімія	Профіль експресії біопсійного зразка, Імуногістохімія	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Реакційна здатність відсутня або реактивність мембран у <10% ракових клітин	Реакційна здатність відсутня або мембранна реактивність у будь-якій раковій клітині	Негативна
1+	Слабка або ледь помітна реактивність мембран у ≥10% ракових клітин; клітини реактивні лише на частині своєї мембрани	Скупчення з п'яти або більше ракових клітин зі слабкою або ледь помітною реактивністю мембран незалежно від кількості ракових клітин (позитивний)	Негативна
2+	Слабка або помірна повна, базолатеральна або латеральна реактивність мембран у ≥10% ракових клітин	Скупчення з п'яти або більше ракових клітин зі слабкою до помірного ступеня повною, базолатеральною або латеральною реактивністю мембран незалежно від кількості ракових клітин (позитивний)	Сумнівна
3+	Сильна повна, базолатеральна або латеральна реактивність мембран у ≥10% ракових клітин	Скупчення з п'яти і більше ракових клітин з вираженою повною, базолатеральною або латеральною реактивністю мембран незалежно від кількості ракових клітин (позитивний)	Позитивна

і Біоподібний лікарський засіб, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

ґ Група з розробки настанов NCCN рекомендує спочатку замовляти/виконувати оцінку гіперекспресії або ампліфікації HER2 методом ІНС, а потім методами ISH у випадках, в яких спостерігається (сумнівна) експресія (2+) при застосуванні методу ISH.

Позитивні (3+) або негативні (0 або 1+) результати оцінки гіперекспресії або ампліфікації HER2 методом ІНС не потребують подальшого тестування методом ISH. Випадки зі співвідношенням числа копій гена HER2 до числа копій 17 хромосоми $HER2:CEP17 \geq 2$ або середнім числом копій $HER2 \geq 6,0$ сигнали/клітина вважаються позитивними за методом ISH/FISH.

к Передруковано та адаптовано з Bartley AN, Washington MK, Colasacco C та ін. Визначенн HER2 статусу та прийняття клінічних рішень при аденокарциномі гастроєзофагеального відділу: настанова Коледжу американських патологоанатомів, Американського товариства клінічної патології та Американського товариства клінічної онкології. J Clin Oncol 2017; 35:446-464 з дозволу Американського товариства клінічної онкології. (Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017;35:446-464 with permission from the American Society of Clinical Oncology.)

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Тестування мікросателітної нестабільності (MSI) або репарації помилково спарених нуклеотидів (MMR)I

- Тестування на MSI методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або на MMR за допомогою ІНС слід розглянути у разі місцево прогресуючого, рецидивуючого або метастатичного раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу у пацієнтів, які є кандидатами на лікування інгібіторами експресії ліганда запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-1).¹² Тестування проводять на тканині, що зафіксована формаліном та залита парафіном (FFPE), результати інтерпретуються як високий рівень мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцит репарації помилково спарених нуклеотидів (dMMR) відповідно до [Настанови Коледжу американських патологоанатомів щодо звітування про біомаркери репарації помилково спарених нуклеотидів ДНК](#).¹³ Тестування MMR або MSI можна проводити лише у лабораторії, сертифікованій відповідно до стандартів CLIA.

Пацієнти з пухлинами MSI-H або dMMR повинні бути направлені до консультанта з генетики для подальшої оцінки у відповідному клінічному контексті.

➤ Інтерпретація MMR

◊ Немає втрати ядерної експресії білків MMR: немає доказів dMMR (низька ймовірність MSI-H)

◊ Втрата ядерної експресії одного або кількох білків MMR: dMMR

➤ Інтерпретація MSI

◊ Стабільний рівень MSI (MSS)

◊ Низький рівень MSI (MSI-L)

- 1%–29% маркерів виявляють нестабільність

- 1 з 5 маркерів Національного інституту раку (NCI) або мононуклеотидних маркерів демонструють нестабільність

◊ MSI-H

- $\geq 30\%$ маркерів демонструють нестабільність

- 2 або більше з 5 маркерів NCI або мононуклеотидних маркерів демонструють нестабільність

Тестування на PD-L1

- Тест на PD-L1 може бути розглянутий при локально поширеному, рецидивуючому або метастатичному раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу у пацієнтів, які є кандидатами для лікування інгібіторами PD-1. Для ідентифікації пацієнтів для лікування

інгібіторами PD-1 слід використовувати супровідний діагностичний тест, схвалений FDA для використання на тканині FFPE. Тестування PD-L1 слід проводити тільки в лабораторіях, схвалених CLIA.

- Оцінка експресії білка PD-L1 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу

- Це якісний імуногістохімічний аналіз з використанням антитіл до PD-L1 для виявлення білка PD-L1 у тканинах FFPE, зібраних при раку стравоходу або стравохідно-шлункового переходу. Мінімум 100 пухлинних клітин мають бути присутніми у предметному склі, забарвленому PD-L1, щоб зразок вважався достатнім для оцінки PD-L1. Вважається, що у зразку спостерігається експресія PD-L1, якщо комбінований показник позитивності (CPS) ≥ 1 . CPS – це кількість забарвлених клітин PD-L1 (тобто пухлинних клітин, лімфоцитів, макрофагів), що поділена на загальну кількість життєздатних пухлинних клітин та помножена на 100.

ПІП тест на MSI та ІНС аналіз на білки з MMR оцінюють різні біологічні ефекти, що викликані функцію dMMR.

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

Секвенування наступного покоління (NGS):

Зараз три цільові лікарські речовини: трастузумабⁱ, рамуцирумаб і пембролізумаб^m схвалені FDA для використання при раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу. Застосування трастузумабу визначається на підставі тесту на HER2-позитивність. Пембролізумаб визначається на підставі тесту на MSI методом ПІП або тесту на MMR за допомогою ІНС, на експресію PD-L1 за показником CPS або високого високого мутаційного навантаження на пухлини (TMB) за допомогою NGS. FDA видало дозвіл на використання окремих інгібіторів тропоміозин-рецепторних кіназ (Trk-інгібіторів) у разі солідних пухлин з транслокацією генів нейротрофної рецепторної тирозинкінази (NTRK). При обмеженій кількості тканини для дослідження та нездатності пацієнта проходити традиційну біопсію послідовне тестування на окремі біомаркери або застосування обмеженої кількості молекулярних діагностичних панелей може привести до швидкого вичерпання зразку. У цих сценаріях комплексне геномне профілювання за допомогою валідованого аналізу NGS, що проводиться у лабораторії, сертифікованій відповідно до стандартів CLIA, може використовуватися для ідентифікації ампліфікації HER2, MSI, мутацій генів MMR, TMB і транслокації генів NTRK. Слід зазначити, що NGS притаманні певні обмеження і, отже, коли це можливо, використання «золотого стандарту», а саме аналізи (імуногістохімії (ІНС)/флуоресцентна гібридизація in situ (FISH)/цільова ПІП) слід проводити у першу чергу і за наявності достатньої кількості тканини можна розглянути можливість проведення додаткового тестування NGS.

Список таргетних біомаркерів включає:

- HER2 гіперекспресія/ампліфікація
- PD-L1 експресія
- Мікросателітна нестабільність - MSI
- Мутаційне навантаження
- Злиття генів NTRK
- Злиття генів RET
- BRAF V600E мутація

Рідинна біопсія^{14,15}

- Геномні зміни солідних пухлин можна ідентифікувати шляхом оцінки циркулюючої ДНК пухлини (ctDNA) в крові, отже, у формі «рідкої біопсії». Рідка біопсія

використовується частіше у пацієнтів із прогресуючим захворюванням, які не можуть зробити тканинну біопсію пухлини для нагляду та ведення захворювання. За допомогою виявлення мутацій/змін у ДНК, що виділяється з карцином стравоходу та стравохідно-шлункового переходу, можна ідентифікувати цільові зміни або еволюцію клонів зі зміненими профілями відповіді на лікування. Тому для пацієнтів, які мають метастатичний або прогресуючий рак стравоходу та стравохідно-шлункового переходу і не можуть пройти традиційну біопсію, може бути розглянуто тестування за допомогою валідованого тесту - комплексного аналізу геномного профілю на основі NGS, проведеного в лабораторії, сертифікованій відповідно до стандартів CLIA. Негативний результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він не виключає наявності пухлинних мутацій або ампліфікацій.

і Біоподібний лікарський засіб, схвалений FDA, є відповідним заміником трастузумабу.

m Див. Настанова NCCN щодо управління побічними явищами, що пов'язані з імунотерапевтичними засобами. (NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.)

ПОСИЛАННЯ

ПРИНЦИПИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ТА ТЕСТУВАННЯ НА БІОМАРКЕРИ

- ¹Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer 2017.
- ²Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *AM J Gastroenterol* 2008;103:788-797.
- ³Abraham SC, Krasinskas AM, Correa AM, et al. Duplication of the muscularis mucosae in Barrett esophagus: an underrecognized feature and its implication for staging of adenocarcinoma. *AM J Surg Pathol* 2007;31:1719-1725.
- ⁴Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347-1355.
- ⁵Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2005;104:1349-1355.
- ⁶Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2007;31:58-64.
- ⁷Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006 May 15;106:2119-2127.
- ⁸Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146.
- ⁹Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. *College of American Pathologists Cancer Protocols* 2017;1-17. (available at <http://www.cap.org>).
- ¹⁰Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;106:1017-1025.
- ¹¹Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464.
- ¹²Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ¹³Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *College of American Pathologists*. 2018.
- ¹⁴Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6248-6256.
- ¹⁵Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЇ

- Перед хірургічним втручанням необхідно провести клінічне стадіювання для оцінки резектабельності за допомогою КТ грудної клітки, черевної порожнини та органів малого тазу,

або за допомогою ПЕТ з фтордезоксиглюкозою (ФДГ) (бажано інтегрований ПЕТ/КТ із застосуванням ФДГ) всього тіла та EUS.

- Перед початком лікування лікар-хірург стравоходу повинен оцінити всіх пацієнтів на фізіологічну здатність пройти процедуру резекції стравоходу.¹ Резекцію стравоходу слід розглядати для всіх фізіологічно відповідних пацієнтів з резектабельним раком стравоходу (>5 см від перстнеглоткового м'язу).

- Класифікація Зіверта

- Тип пухлини за Зівертом слід оцінювати у всіх пацієнтів з аденокарциномами, що поражають стравохідно-шлунковий перехід.^{2,3}

- ◇ тип I за Зівертом: аденокарцинома нижньої третини стравоходу, центр якої локалізується в межах від 1 до 5 см вище анатомічної межі стравохідно-шлункового переходу;

- ◇ тип II за Зівертом: справжня карцинома кардіальної частини, епіцентр пухлини розташований в межах 1 см вище і 2 см нижче анатомічної межі стравохідно-шлункового переходу;

- ◇ Тип III: субкардіальна карцинома з епіцентром пухлини на лінії від 2 см до 5 см нижче стравохідно-шлункового переходу, яка інфільтрує стравохідно-шлункового переходу та нижній відділ стравоходу знизу

- Лікування типів пухлин за Зівертом I та II відповідає Настанові NCCN щодо раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу, а також можуть бути використані різноманітні хірургічні підходи.

- Ураження за Зівертом типу III вважаються раком шлунку, тому слід дотримуватися [Настанови NCCN щодо раку шлунку](#). У деяких випадках може знадобитися додаткова резекція стравоходу для отримання адекватних країв.^{2,4,5}

- Лапароскопія може бути корисною у деяких пацієнтів під час виявлення рентгенологічно прихованого метастатичного захворювання, особливо у пацієнтів з типом II і III пухлини за Зівертом.¹

- Позитивні результати перитонеальної цитології (виконується за відсутності видимих перитонеальних імплантів) пов'язані з поганим прогнозом і визначаються як захворювання категорії M1. У пацієнтів із прогресуючими пухлинами слід розглянути клінічну хворобу T3 або N+ для лапароскопічного стадіювання з промиванням очеревини.

- Карциноми шийного відділу або шийно-грудного відділу стравоходу на відстані <5 см від перстнеглоткового м'язу слід лікувати за допомогою радикальної хіміопроменевої терапії

- Резектабельний рак стравоходу або стравохідно-шлункового переходу:

- Пухлини T1a визначені як пухлини, що вражають слизову оболонку, але не вражають підслизову оболонку, можуть розглядатися для проведення EMR + абляції або езофагектомії в досвідчених центрах.⁶⁻¹⁰

- Пухлини підслизової оболонки (T1b) або ті, що розташовані глибше, можна лікувати за допомогою езофагектомії.

- Пухлини T1–T3 резектабельні навіть з регіональними вузловими метастазами (N+), хоча і об'ємні; ураження лімфатичних вузлів у декількох локаціях є відносним протипоказанням до хірургічного втручання, яке слід враховувати в поєднанні з віком і загальним станом.

- Пухлини T4a з ураженням перикарда, плеври або діафрагми резектабельні.

- Нерезектабельний рак стравоходу:

- Пухлини cT4b із ураженням серця, великих судин, трахеї або суміжних органів, включаючи печінку, підшлункову залозу, легені та селезінку нерезектабельні.

➤ Більшість пацієнтів із об'ємною лімфаденопатією у декількох локаціях слід вважати нерезектабельними, хоча ураження лімфатичних вузлів слід розглядати у поєднанні з іншими факторами, включаючи вік, загальний стан та відповідь на лікування.

➤ Пацієнтів з раком стравохідно-шлункового переходу та ураженням надключичних лімфатичних вузлів слід вважати неоперабельним.

➤ Пацієнти з віддаленими (включаючи нерегіонарні лімфатичні вузли) метастазами (IV стадія) вважаються неоперабельними.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЇ

- Тип резекції стравоходу визначається: місцем розташування пухлини, доступними варіантами підходу, а також досвідом хірурга і тим, чому надає перевагу хірург та пацієнт.

- У пацієнтів, які не здатні ковтати достатньо добре, щоб підтримувати харчування під час індукційної терапії, розширення стравоходу або годування за допомогою єностомічної трубки (J-трубки) є кращим, ніж при введенні гастростоми (яка може порушити цілісність шлункового каналу для реконструкції).

- Прийнятні оперативні підходи для резектабельного раку стравоходу або стравохідно-шлункового переходу:

- Езофагогастректомія по методу Айвора Льюїса (лапаротомія + правостороння торакотомія)

- Езофагогастректомія по методу МакКьюена (правостороння торакотомія + лапаротомія + шийний анастомоз)

- Малоінвазивна езофагогастректомія по методу Айвора Льюїса (лапароскопія + обмежена правостороння торакотомія)^{11,12}

- Малоінвазивна езофагогастректомія по методу МакКьюена (правостороння торакоскопія + обмежена лапаротомія/лапароскопія + шийний анастомоз)

- Трансхіатальна езофагогастректомія (лапаротомія + шийний анастомоз)

- Роботизована малоінвазивна езофагогастректомія

- Лівосторонній трансторакальний або торакоабдомінальний доступи з анастомозом на грудині або шиї

- Прийнятні підходи:

- Шлунок (бажано)

- Товста кишка

- Порожня кишка

- Прийнятні види видалення лімфатичних вузлів:¹³

- Стандартний

- Розширений (одним блоком)

- У пацієнтів, які перенесли езофагектомію без індукційної хіміопроменевої терапії, необхідно видалити принаймні 15 лімфатичних вузлів та оцінити стосовно досягнення адекватної вузлової стадії. Оптимальна кількість вузлів після передопераційної хіміопроменевої терапії невідома, хоча подібна резекція лімфатичних вузлів рекомендована.¹⁴

- Для пацієнтів, у яких розвивається локалізований резектабельний рак стравоходу після радикальної хіміопроменевої терапії, можна розглядати проведення езофагектомії, якщо вони не мають віддалених метастатичних вогнищ.¹⁵

- Пацієнти з потенційно резектабельним раком стравоходу повинні проходити оцінку мультидисциплінарної команди. Резекція стравоходу, ендоскопічна резекція слизової оболонки (EMR) та інші абляційні методи повинні виконуватися досвідченими хірургами та ендоскопістами у великих центрах лікування стравоходу.¹⁶

ПОСИЛАННЯ

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЇ

- ¹Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol* 2006;24:4277-4284.
- ²Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182.
- ³Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
- ⁴Rusch VW. Are Cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several. *Semin Oncol* 2004;31:444-449.
- ⁵Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006; 95:260-269.
- ⁶Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: Endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431.
- ⁷Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288.
- ⁸Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091.
- ⁹Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824.
- ¹⁰Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. multicenter registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40.
- ¹¹Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010;44:101-116.
- ¹²Decker G, Coosemans W, DeLeyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20.
- ¹³Hofstetter WL. Lymph Node Dissection in Esophageal Cancer. *Current Therapies in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, edited by SC Yang and DE Cameron. Mosby, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, pp. 360-363, 2004.
- ¹⁴Rizk NP, Ishwaran H, Rice T, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50.
- ¹⁵Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183.
- ¹⁶Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ РАКУ СТРАВОХОДУ ТА СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ

Критерії для подальшої оцінки ризику синдромів високого ризику:

- Для людини з вже наявним синдромом високого ризику, пов'язаним раком стравоходу або стравохідно-шлункового переходу, рекомендується звернутися до фахівця з онкологічної генетики.
- Хоча молодий вік на момент встановлення діагнозу, наявність у членів родини однакових або споріднених онкологічних захворювань, а також наявність у людини множинних первинних злоякісних новоутворень є ознаками спадкового раку, наразі немає можливості надати конкретні рекомендації щодо оцінки ризику виникнення раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу.

Спадкові синдроми схильності до раку, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу та стравоходу та стравохідно-шлункового переходу

- Рак стравоходу, тильоз з неепідермолітичною долонно-підшовною кератодермією (РПК) і синдром Хауела-Еванса^{1,2}
 - Тильоз з раком стравоходу (ТЕС) є дуже рідкісним станом з аутосомно-домінантним типом успадкування, який викликає мутації зародкової лінії в гені *RHBDF2*. Особи з мутаціями зародкової лінії *RHBDF2* мають підвищений ризик розвитку плоскоклітинної карциноми

стравоходу. РРК є поділяють на дифузні, точкові або вогнищеві структури потовщення шкіри на долонях і підшвах. Неепідермолітичний РРК пов'язаний з високим ризиком розвитку плоскоклітинної карциноми середнього та дистального відділу стравоходу.

- Сімейний стравохід Барретта³

- Сімейний стравохід Барретта (FBE) включає аденокарциному стравоходу та стравохідно-шлункового переходу. Розвиток стравоходу Барретта сильно пов'язаний з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (GERD). FBE може бути пов'язаний з однією або кількома аутосомно успадкованими домінантами алелі чутливості. Декілька генів-кандидатів були ідентифіковані, але не підтверджені.

- Синдром Блума⁴

- Синдром Блума (BS) характеризується мутаціями гена *BLM* на 15q26.1 і пов'язаний з вражаючим підвищенням рівня частоти обміну між сестринськими хроматидами в усіх клітинах. Хромосомні квадранадіали з розривом можуть бути використані для діагностики людей з BS, у яких часто виявляють гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) або лімфоїдні новоутворення в ранньому віці, але потім також рак, що вражає багато органів, включаючи плоскоклітинну карциному стравоходу у віці після 20 років.

- Анемія Фанконі^{1,2}

- Гени, які беруть участь в анемії Фанконі (FA), включають групи А–Е, що коплементують FA, з FA-A (FANCA), розташованими на 16q24.3; FA-B (FANCB), невідомо; FA-C (FANCC) на 9q22,3; FA-D (FANCD) на 3p26–p22; і FA-E (FANCE), невідомо. Мутації в FANCA і FANCC були ідентифіковані. Осіб визначають за панцитопенією та розривом хромосом та гематологічними аномаліями, в т.ч. анемія, кровотеча і легкі синці. Спостерігається збільшення частоти плоскоклітинної карциноми стравоходу, а також іншого плоского епітелію. Каріотипування не ідентифікує людей з FA, але посилений розрив хромосом за допомогою мітоміцину С може ідентифікувати гомозигот, але не гетерозигот.

¹Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90:1039-1071.

²Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008:1-93.

³Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:666-674.

⁴Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. Hum Mol Genet 1996;5 Spec No:1457-1463

ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ ГЕНЕТИЧНОГО РИЗИКУ РАКУ СТРАВОХОДУ ТА СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ

Рекомендації щодо скринінгу

Слід розглянути можливість скринінгу ендоскопії верхніх відділів ШКТ з біопсією для пацієнтів, які мають синдроми спадкової схильності до раку, як зазначено нижче.

<u>Синдром</u>	<u>Ген(и)</u>	<u>Тип спадкування</u>	<u>Рекомендації щодо скринінгу</u>
Рак стравоходу, тильоз з неепідермолітичним долонно-підшовним кератозом (РПК) і синдромом Хауела-Еванса ^{1,2}	<i>RHBDF2</i>	Аутосомно-домінантний	Скринінг за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ рекомендований членам сім'ї з тильозом після 20 років.
Сімейний стравохід Барретта (ФВЕ) ³	Гени-кандидати не були підтвержені	Аутосомно-домінантний	<ul style="list-style-type: none"> ● Потенційний сімейний анамнез стравоходу Барретта, аденокарциноми стравоходу, або аденокарцинома стравохідно-шлункового переходу слід визначати для пацієнтів з GERD, особливо чоловіків європеїдної раси старше 40 років. ● Скринінг стравоходу Барретта за допомогою ендоскопії верхніх відділах ШКТ рекомендується членам сім'ї з ФВЕ після 40 років, особливо якщо людина має в анамнезі GERD.
Синдром Блума (BS) ⁴	<i>BLM/RECQL3</i>	Аутосомно-рецесивний	Скринінг на GERD з ендоскопією або без неї може розглядати з метою скринінгу на ранній рак у віці після 20 років.
Анемія Фанконі (FA) ^{1,2}	<i>FANCD1, BRCA2, FANCN (PALB2)</i>	Аутосомно-рецесивний	Ендоскопію стравоходу можна розглядати як стратегію скринінгу в осіб, у яких виявлена анемія Фанконі.

¹Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst 1998;90:1039-1071.

²Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr 2008;1-93.

³Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:666-674.

⁴Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. Hum Mol Genet 1996;5 Spec No:1457-1463.

Принципи підходу мультидисциплінарної групи до стравохідно-шлункового раку

Докази категорії I підтверджують думку про те, що комбінована терапія ефективна для пацієнтів з локалізованим стравохідно-шлунковим раком.^{1,2,3} Комісія NCCN довіряє інфраструктурі, яка сприяє прийняттю рішень членами мультидисциплінарної групи з всіх дисциплін щодо лікування цієї групи пацієнтів.

Комбінована терапія для пацієнтів з локалізованим раком стравохідно-шлункового переходу може бути наданою при дотриманні наступних умов:

- Залучена установа та особи відповідних спеціальностей зобов'язуються спільно детально переглядати/вивчати дані пацієнтів на регулярній основі. Заохочуються часті засідання (раз на тиждень, або раз на два тижні).

- Оптимально на кожному засіданні слід заохочувати до участі представників всіх відповідних спеціальностей, зокрема: онкохірургія, клінічна онкологія, гастроентерологія, променева терапія, радіологія та патологія. Крім того, бажана присутність дієтологів, соціальних працівників, також медичних сестр, спеціалістів з паліативної допомоги та інших допоміжних дисциплін.

- Усі довгострокові терапевтичні стратегії найкраще розробляти після завершення відповідних процедур стадіювання, але в ідеалі до будь-якої терапії, що надається.

- Спільний огляд безпосередніх медичних даних є більш ефективним, ніж читання звітів для прийняття обґрунтованих рішень щодо терапії.

- Документування узгодженої рекомендації(й) мультидисциплінарної групи для окремого пацієнта може бути корисним.

- Рекомендації, зроблені мультидисциплінарною групою, можуть вважатися консультативними для лікарів, які безпосередньо проводять лікування певного пацієнта.

- Повторне представлення результатів відібраних пацієнтів після проведення терапії може стати ефективним методом навчання для всієї мультидисциплінарної групи.

- Періодичний формальний огляд відповідної літератури під час засідання мультидисциплінарної групи дуже заохочується.

¹ Каннінгем Д., Аллум В.Г., Стеннінг С.П. та ін. Періопераційна хіміотерапія у порівнянні лише з хірургією резектабельного шлунково-стравохідного раку. Медичний журнал Нової Англії (N Engl J Med) 2006;355:11-20.

² Купер Дж.С., Гуо М.Д., Херсковіц А.М. та ін. Хіміопроменева терапія місцево поширеного раку стравоходу: довгострокове спостереження в межах проспективного рандомізованого дослідження (Радіологічна онкологічна група (RTOG) 85-01). Група з вивчення променевої терапії в онкології. Журнал Американської медичної асоціації (JAMA) 1999; 281: 1623-1627.

³ Макдональд Дж.С., Смоллі С.Р., Бенедетті Дж. та ін. Хіміопроменева терапія після операції порівняно з лише операцією при аденокарциномі шлунку або шлунково-стравохідного з'єднання. Медичний журнал Нової Англії (N Engl J Med) 2001;345:725-730.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

- Схеми системної терапії, рекомендовані при поширеній аденокарциномі стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (EGJ), плоскоклітинній карциномі (SCC) стравоходу та аденокарциномі шлунку можуть використовуватися взаємозамінно (за винятком випадків, коли є чітке призначення).
- Схеми слід обирати з урахуванням загального стану (PS), супутніх захворювань та профілю токсичності.
- Трастузумаб^a слід додати до хіміотерапії першої лінії для лікування позитивної аденокарциноми з гіперекспресією HER2.
- Для пацієнтів із запущеною стадією захворювання перевага надається цитотоксичним схемам лікування з двома препаратами через меншу токсичність. Цитотоксичні схеми лікування з трьома препаратами мають призначатися для пацієнтів у належному медичному стані з прийнятним PS і доступом до частотої оцінки токсичності.
- Може надаватися перевага змінам схеми лікування категорії 1 або використанню схем лікування категорій 2A або 2B (як призначено) з доказами у підтвердження більш прийняттого профілю токсичності без зниження ефективності.¹
- Дози та схеми прийому для будь-яких схем лікування, які не впливають із доказів категорії 1, є рекомендацією та підлягають відповідним змінам залежно від обставин.
- Дозволені альтернативні комбінації та схеми застосування цитотоксичних препаратів залежно від наявності препаратів, практичних переваг та протипоказань.
- Передопераційна хіміопроменева терапія є кращим підходом для локалізованої аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ.² Періопераційна хіміотерапія є альтернативним варіантом для дистального відділу стравоходу та EGJ.^{3,4}
- Як допоміжний захід після завершення хіміотерапії або хіміопроменевої терапії пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо будь-яких віддалених ускладнень, пов'язаних з лікуванням.
- Вибір протипухлинних засобів, їх дозування та спосіб введення, а також контроль за асоційованими побічними ефектами є складними. Часто необхідні модифікації дози препарату та зміна термінів проведення лікування, а також застосування підтримуючої терапії через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, нутритивний статус та супутні захворювання. Оптимальне застосування протипухлинних засобів вимагає наявності команди фахівців, досвідчених у використанні протипухлинних препаратів та лікуванні побічних ефектів у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Примітки

^a Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

Посилання

¹ Ван Кутсем І., Моїсеєнко В.М., Тджуландин С. та ін. Дослідження фази III доцетакселу та цисплатину плюс фторурацил у порівнянні з цисплатином та фторурацилом як терапії першої лінії поширеного раку шлунку: звіт дослідницької групи V325. Журнал клінічної онкології (J Clin Oncol) 2006; 24: 4991-4997.

² ван Хаген П., Халсхоф М.К., ван Ланшот Дж.Дж. та ін. Передопераційна хіміопроменева терапія при раку стравоходу або раку з'єднання. N Engl J Med 2012; 366: 2074-2084.

³ Ічоу М., Бойдж В., Піггон Дж.П. та ін. Періопераційна хіміотерапія порівняно лише з операцією при резектабельній аденокарциномі гастроєзофагеального відділу: Багатоцентрове дослідження фази III Національної федерації французьких центрів раку (FNCLCC) та Франкомовної федерації раку системи травлення (FFCD). J Clin Oncol 2011; 29: 1715-1721.

⁴ Ал-Батран С.І., Гоманн Н., Пауліг К. та ін. Періопераційна хіміотерапія фторурацилом плюс кальцію фолінат, оксалиплатином і доцетакселом у порівнянні з фторурацилом або капецитабіном плюс цисплатином та епірубцином для локально поширеної, резектабельної аденокарциноми шлунку або шлунково-стравохідного з'єднання (FLOT4): рандомізоване дослідження фази 2/3. Ланцет 2019; 393:1948-1957.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

<p><u>Передопераційна хіміопроменева терапія</u> (Інфузійний фторурацил^b можна замінити капецитабіном) <u>Схеми, яким надається перевага</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Паклітаксел і карбоплатин (категорія 1)¹ • Фторурацил^b і оксаліплатин (категорія 1)^{2,3} <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил і цисплатин (категорія 1)^{4,5} • Іринотекан та цисплатин (категорія 2В)⁶ • Паклітаксел і фторпіримідин (фторурацил або капецитабін) (категорія 2В)⁷ 	<p><u>Радикальна хіміопроменева терапія</u> (Інфузійний фторурацил можна замінити капецитабіном) <u>Схеми, яким надається перевага</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Паклітаксел і карбоплатин¹ • Фторурацил^b і оксаліплатин (категорія 1)^{2,3} • Фторурацил і цисплатин (категорія 1)¹¹ <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин з доцетакселом або паклітакселом¹²⁻¹⁴ • Іринотекан та цисплатин (категорія 2В)⁶ • Паклітаксел і фторпіримідин (фторурацил або капецитабін) (категорія 2В)⁷
<p><u>Періопераційна хіміотерапія</u> (Тільки для аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ) <u>Схеми, яким надається перевага</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил,^b кальцію фолінат, оксаліплатин та доцетаксел (FLOT)⁸ (категорія 1) • Фторпіримідин і оксаліплатин^{b,d} <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил і цисплатин (категорія 1)⁹ 	<p><u>Післяопераційна терапія</u> <u>Схеми, яким надається перевага</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ніволумаб тільки після передопераційної хіміопроменевої терапії з R0 резекцією та залишковими проявами хвороби (категорія 1)^{e,15} <p><u>Інші рекомендовані схеми</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Капецитабін та оксаліплатин^{f,16} • Фторурацил^b і оксаліплатин^f
<p><u>Передопераційна хіміотерапія</u> (Тільки для аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторурацил і цисплатин (категорія 2В)¹⁰ 	<p><u>Післяопераційна хіміопроменева терапія</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фторпіримідин (інфузійний фторурацил^b або капецитабін) до та після хіміопроменевої терапії на основі фторпіримідину¹⁷

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#)

^c Через токсичність схеми з трьома препаратами рекомендуються лише для окремих пацієнтів, стан здоров'я яких є прийнятним.

^d Використання цієї схеми лікування та схеми прийому ґрунтується на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

^e [Див. Керівництво NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

^f Цисплатин не можна взаємозамінно застосовувати з оксаліплатином у цьому випадку.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним процесом. Зміни дози препарату та схеми прийому та початок підтримуючої терапії часто необхідні через очікувану токсичність і через індивідуальну варіабельність пацієнтів, попереднє лікування, стан харчування та супутні захворювання. Тому оптимальне застосування протипухлинних засобів вимагає, щоб група з надання медичної допомоги мала досвід у застосуванні протипухлинних засобів та управлінні пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

АДЕНОКАРЦИНОМА

Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не показана)

Терапія першої лінії

• Як правило, віддають перевагу оксаліплатину у порівнянні з цисплатином через меншу токсичність.

Схеми, яким надається перевага

- аденокарцинома з гіперекспресією HER2^g
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та трастузумаб [a](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин, трастузумаб [a](#) та пембролізумаб для PD-L1 CPS ≥ 1 (категорія 1) [e,g,23,24](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин та трастузумаб (категорія 1) [a,25](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин та трастузумаб [a](#) та пембролізумаб для PD-L1 CPS ≥ 1 (категорія 1) [e,g,23,24](#)
- Аденокарцинома з відсутністю експресії HER2^g
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб (категорія 1 для PD-L1 CPS ≥ 5 ; категорія 2B для PD-L1 CPS < 5) [e,g,26](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та пембролізумаб для PD-L1 CPS ≥ 1 (категорія 1 для PD-L1 CPS ≥ 10 ; категорія 2B для PD-L1 CPS від 1 до < 10) [e,g,27,28](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин [29-31](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин та пембролізумаб для PD-L1 CPS ≥ 1 (категорія 1 для PD-L1 CPS ≥ 10 ; категорія 2B для PD-L1 CPS від 1 до < 10) [e,g,27,28](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін) та цисплатин [29,32-34](#)
- Мікросателітно-нестабільні пухлини MSI-H/dMMR (незалежно від PD-L1 статусу) [d](#)
 Пембролізумаб [e,g,35-37](#)
 Достарлімаб-gxlye, [g,38](#)
 Ніволумаб та іпіліумаб [e,g,26](#)
 Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин, та ніволумаб [e,g,26](#)
 Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та пембролізумаб [e,g,27](#)

Інші рекомендовані схеми

- Фторурацил [b,h](#) та іринотекан, [39](#)
- Паклітаксел з або без карбоплатину або цисплатину [i,40-44](#)
- Доцетаксел з або без цисплатину, [45-48](#)
- Фторпіримідини [i,33,49,50](#) (фторурацил або капецитабін)
- Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин та фторурацил, [i,51,52](#)

^a Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#)

^d [Див. Принципи огляду патологічних станів та аналіз біомаркерів \(ESOPH-B\).](#)

^e [Див. Керівництва NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

^g Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^h Капецитабін не можна застосовувати взаємозамінно з фторурацилом за схемами з іринотеканом.

ⁱ Трастузумаб слід додати до хіміотерапії першої лінії для лікування позитивної аденокарциноми з надекспресією HER2. Схвалений FDA біосиміляр є відповідним замінником для трастузумабу.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ПЛОСКОКЛІТИННА КАРЦИНОМА

Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не показана)

Терапія першої лінії

• Як правило, віддають перевагу оксаліплатину у порівнянні з цисплатином через меншу токсичність.

Схеми, яким надається перевага

- Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб (категорія 1) [e,g,53](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та пембролізумаб (категорія 2A для PD-L1 CPS ≥ 10 ; категорія 2B для PD-L1 CPS <10) [e,g,27](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін) та оксаліплатин [29-31](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин та ніволумаб (категорія 1) [e,g,53](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин та пембролізумаб (категорія 1 для PD-L1 CPS ≥ 10 ; категорія 2B для PD-L1 CPS <10) [e,g,27](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), цисплатин [29,32-34](#)
 - Ніволумаб та іпіліумаб, [g,53](#)
- Мікросателітно-нестабільні пухлини MSI-H/dMMR (незалежно від PD-L1 статусу) [d](#)
- Пембролізумаб [e,g,35-37](#)
 - Достарлімаб-gxly [e, g,38](#)
 - Ніволумаб та іпіліумаб [e,g,26](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин, та ніволумаб [e,g,26](#)
 - Фторпіримідини (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та пембролізумаб [e,g,27](#)

Інші рекомендовані схеми

- Фторурацил [b,h](#) та іринотекан, [39](#)
- Паклітаксел з або без карбоплатину або цисплатину [i,40-44](#)
- Доцетаксел з або без цисплатину, [45-48](#)
- Фторпіримідини [i,33,49,50](#) (фторурацил або капецитабін)
- Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин та фторурацил, [i,51,52](#)

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#)

^d [Див. Принципи огляду патологічних станів та аналіз біомаркерів \(ESOPH-B\).](#)

^e [Див. Керівництва NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

^g Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^h Капецитабін не можна застосовувати взаємозамінно з фторурацилом за схемами з іринотеканом.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

АДЕНОКАРЦИНОМА

Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не показана)

Терапія другої лінії або наступна терапія

- Залежить від попередньої терапії та PS

Схеми, яким надається перевага

- Ніволумаб для лікування плоскоклітинної карциноми стравоходу (категорія 1)^{e,h,43}
 - Пембролізумаб^{e,h}
- > Для терапії другої лінії плоскоклітинної карциноми стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10 (категорія 1)⁴⁴
- Рамуцирумаб і паклітаксел при аденокарциномі (категорія 1 при аденокарциномі EGJ; категорія 2A при аденокарциномі стравоходу)⁴⁵
 - Фам-трастузумаб дерукстекан-нкскі при позитивній аденокарциномі з надекспресією HER2⁴⁶
 - Доцетаксел (категорія 1)^{36,37}
 - Паклітаксел (категорія 1)^{31,33,47}
 - Іринотекан (категорія 1)⁴⁷⁻⁵⁰
 - Фторурацил^{b,i} та іринотекан^{48,51,52}
 - Трифлуридин і типірацил для лікування третьої лінії або подальшої терапії аденокарциноми EGJ (категорія 1)⁵³

Інші рекомендовані схеми

- Рамуцирумаб при аденокарциномі (категорія 1 при аденокарциномі EGJ; категорія 2A при аденокарциномі стравоходу)⁵⁴
- Іринотекан та цисплатин^{22,55}
- Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб при аденокарциномі^{b,i,56}
- Іринотекан та рамуцирумаб при аденокарциномі⁵⁷
- Доцетаксел та іринотекан (категорія 2B)⁵⁸

Корисно за певних обставин

- Ентректиніб або ларотректиніб при позитивних пухлинах зі злиттям гена *NTRK*^{59,60}
- Пембролізумаб^{e,h} при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)⁶¹⁻⁶³
- Пембролізумаб^{e,h} при пухлинах з високим мутаційним навантаженням (TMB) (≥ 10 мутацій/мегабазу)⁶⁴
- Ніволумаб та імлілумаб^e при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)³⁸
- Достарлімаб-gxly^e при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)³⁸
- Дабрафеніб та траметиніб при пухлинах з мутацією BRAF V600E⁷¹
- Селперкатиніб для пухлинах зі злиттям гена RET⁷²

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e [Див. Керівництва NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

^h Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

ⁱ Капецитабін не можна використовувати взаємозамінно з фторурацилом у схемах, що містять іринотекан.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами трастузумаб дерукстекан, селперкатиніб та ларотректиніб в Україні не зареєстровані.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ **ПЛОСКОКЛІТИННА КАРЦИНОМА**

Системна терапія неоперабельного локально поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання (якщо місцева терапія не показана)

Терапія другої лінії або наступна терапія

- Залежить від попередньої терапії та PS

Схеми, яким надається перевага

- Ніволумаб для лікування плоскоклітинної карциноми стравоходу (категорія 1)^{e,h,73}
 - Пембролізумаб^{e,h}
- > Для терапії другої лінії плоскоклітинної карциноми стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10 (категорія 1)⁷⁴
- Доцетаксел (категорія 1)^{47,48}
 - Паклітаксел (категорія 1)^{43,44,56}
 - Іринотекан (категорія 1)⁵⁶⁻⁴⁹
 - Фторурацил^{b,1} та іринотекан^{57,60,61}

Інші рекомендовані схеми

- Іринотекан та цисплатин^{30,64}
- Доцетаксел та іринотекан (категорія 2B)⁶⁷

Корисно за певних обставин

Корисно за певних обставин

- Ентректиніб або ларотректиніб при позитивних пухлинах зі злиттям гена *NTRK*^{59,60}
- Пембролізумаб^{e,h} при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)⁶¹⁻⁶³
- Пембролізумаб^{e,h} при пухлинах з високим мутаційним навантаженням (TMB) (≥ 10 мутацій/мегабазу)⁶⁴
- Ніволумаб та імлілумаб^e при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)³⁸
- Достарлімаб-gxly^e при пухлинах з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом репарації нуклеотидної реплікації (dMMR)³⁸
- Дабрафеніб та траметиніб при пухлинах з мутацією BRAF V600E⁷¹
- Селперкатиніб для пухлинах зі злиттям гена RET⁷²

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e Див. Керівництва NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.

^h Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

ⁱ Капецитабін не можна використовувати взаємозамінно з фторурацилом у схемах, що містять іринотекан.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА СХЕМИ ПРИЙОМУ^k

<u>ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРЕМЕНЕВА ТЕРАПІЯ</u>	<u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ</u>	<u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ</u> –продовження
<p><u>Схеми, яким надається перевага</u></p> <p><u>Паклітаксел і карбоплатин</u> Паклітаксел 50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Карбоплатин АUC 2 в/в 1 день Щотижня протягом 5 тижнів¹</p> <p><u>Фторурацил^b і оксаліплатин</u> Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево 1 день Фторурацил 800 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 день повторити кожні 14 днів по 3 рази з опроміненням^{2,1} Фторурацил 300 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 години щоденно 4 дні (протягом 96 годин) щотижня Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно протягом 2 годин 1 день повторити кожні 14 днів 3 рази з опроміненням⁶⁵</p> <p><u>Капецитабін і оксаліплатин</u> Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1, 15 та 29 день 3 дози Капецитабін 625 мг/м² перорально два рази на день 1–5 день щотижня протягом 5 тижнів⁶⁶</p>	<p><u>Фторурацил і цисплатин</u> Цисплатин 75–100 мг/м² внутрішньовенно 1 та 29 день Фторурацил 750–1000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1–4 та 29–32 день повторити через 35 днів⁴</p> <p>Цисплатин 15 мг/м² внутрішньовенно щодня 1-5 день Фторурацил 800 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1–5 день повторити через кожен 21 день 2 рази⁵</p> <p><u>Капецитабін і цисплатин</u> Цисплатин 30 мг/м² внутрішньовенно 1 день Капецитабін 800 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁶⁷</p> <p><u>Іринотекан та цисплатин</u> Іринотекан 65 мг/м² в/в 1, 8, 22 і 29 день Цисплатин 30 мг/м² в/в 1, 8, 22 і 29 день⁶</p>	<p><u>Паклітаксел і фторпіримідин</u> Паклітаксел 45–50 мг/м² внутрішньовенно 1 день щотижня Фторурацил 300 мг/м² в/в безперервна інфузія щодня 1-5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁷</p> <p>Паклітаксел 45–50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Капецитабін 625–825 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁷</p>

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^k Схеми лікування та схеми прийому системної терапії ґрунтуються на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

¹ Ця схема може бути підібрана індивідуально та/або послаблена залежно від пацієнта.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози препарату та схеми прийому і початок підтримуючої терапії часто є необхідними через очікувану токсичність і через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування та супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних препаратів потрібна група з надання медичної допомоги з досвідом застосування протипухлинних препаратів і лікування пов'язаних токсичних станів у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА СХЕМИ ПРИЙОМУ^k

<p><u>ПЕРІОПЕРАЦІЙНА ХІМІОТЕРАПІЯ (тільки для аденокарциноми грудного відділу стравоходу або EGJ)</u> <u>Схеми, яким надається перевага</u> <u>Фторурацил, кальцію фолінат, оксаліплатин і доцетаксел (FLOT)^b</u> (4 цикли до операції та 4 цикли після операції) Фторурацил 2600 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 години 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² внутрішньовенно 1 день Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Доцетаксел 50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Повторити кожні 14 днів⁸ <u>Фторпіримідин і оксаліплатин^b</u> (4 цикли до операції та 4 цикли після операції) Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 день Повторити кожні 14 днів²² Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день^b Кальцію фолінат 200 мг/м² внутрішньовенно 1 день Фторурацил 2600 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день Повторити кожні 14 днів²¹ Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів Оксаліплатин 130 мг/м² внутрішньовенно 1 день Повторити кожний 21 день²³</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ</u> <u>Фторурацил і цисплатин</u> (4 цикли до операції та 4 цикли після операції) Фторурацил 2000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 48 годин 1–2 дні Цисплатин 50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Повторити кожні 14 днів</p>
---	---

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^k Схеми лікування та схеми прийому системної терапії ґрунтуються на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^k

<p><u>РАДИКАЛЬНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ (НЕХІРУРГІЧНА)</u> <u>Схеми, яким надається перевага</u> <u>Паклітаксел і карбоплатин</u> Паклітаксел 50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Карбоплатин АUC 2 в/в 1 день</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</u> <u>Таксан і цисплатин</u> Паклітаксел 60 мг/м² в/в 1, 8, 15 і 22 день Цисплатин 75 мг/м² внутрішньовенно 1 день</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ – продовження</u> <u>Паклітаксел і фторпіримідин</u></p>
---	--	--

<p>Щотижня протягом 5 тижнів¹ <u>Фторурацил та оксаліплатин</u>^b Оксаліплатин 85 мг/м² в/в дні 1, 15 та 29 по 3 дози Фторурацил 180 мг/м² в/в щодня 1–33 дні³ Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 800 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 день повторити кожні 14 днів 3 рази з опроміненням потім 3 рази без опромінення² <u>Капецитабін і оксаліплатин</u> Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1, 15 та 29 день по 3 дози Капецитабін 625 мг/м² перорально двічі на день 1–5 днів щотижня протягом 5 тижнів⁶⁵ <u>Фторурацил і цисплатин</u> Цисплатин 75–100 мг/м² внутрішньовенно 1 день Фторурацил 750–1000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1–4 день повторити кожні 28 днів 2 рази з опроміненням потім 2 рази без опромінення¹¹ <u>Капецитабін і цисплатин</u> Цисплатин 30 мг/м² внутрішньовенно 1 день Капецитабін 800 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁶⁷</p>	<p>Проводиться 1 цикл¹² Доцетаксел 60 мг/м² внутрішньовенно 1 і 22 день Цисплатин 60–80 мг/м² внутрішньовенно 1 та 22 день Проводиться 1 цикл¹³ Доцетаксел 20–30 мг/м² внутрішньовенно 1 день Цисплатин 20–30 мг/м² внутрішньовенно 1 день Щотижня протягом 5 тижнів¹⁴ <u>Іринотекан та цисплатин</u> Іринотекан 65 мг/м² в/в 1, 8, 22 і 29 день Цисплатин 30 мг/м² в/в 1, 8, 22 і 29 день⁶</p>	<p>Паклітаксел 45–50 мг/м² внутрішньовенно 1 день щотижня Фторурацил 300 мг/м² в/в безперервна інфузія щодня 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁷ Паклітаксел 45–50 мг/м² внутрішньовенно 1 день Капецитабін 625–825 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁷</p>
---	--	---

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми лікування можуть використовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією ґрунтуються на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^k

<p><u>ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ, ЯКІЙ НАДАЄТЬСЯ ПЕРЕВАГА</u> <u>Ніволумаб</u>^c Ніволумаб 240 мг внутрішньовенно кожні 14 днів протягом 16 тижнів надалі ніволумаб 480 мг кожні 28 днів Максимальна тривалість лікування 1 рік¹⁵</p>	<p><u>ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ</u> (тільки для аденокарциноми EGJ) КОМІСІЯ ПІДТВЕРДЖУЄ, ЩО МІЖГРУПОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 0116^{17,67} СТАЛО ОСНОВОЮ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ДОДАТКОВОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ СТРАТЕГІЇ. ОДНАК</p>
---	---

<p>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</p> <p><u>Капецитабін і оксаліплатин</u> Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів Оксаліплатин 130 мг/м² внутрішньовенно 1 день повторити кожний 21 день¹⁶</p> <p><u>Фторурацил та оксаліплатин^b</u> Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² внутрішньовенно безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні Повторити кожні 14 днів²²</p> <p>Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м² внутрішньовенно безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів²¹</p>	<p>КОМІСІЯ НЕ РЕКОМЕНДУЄ ДОЗИ ТА СХЕМИ ПРИЙОМУ ЦИТОТОКСИЧНИХ ЗАСОБІВ, ВКАЗАНИХ У ЦЬОМУ ДОСЛІДЖЕННІ, ЧЕРЕЗ ПИТАННЯ ЩОДО ТОКСИЧНОСТІ. КОМІСІЯ НАТОМІСТЬ РЕКОМЕНДУЄ ОДНУ З НАСТУПНИХ ЗМІНЕНИХ СХЕМ:</p> <p><u>Фторурацил⁶</u> 2 цикли до і 4 цикли після хіміопроменевої терапії Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево введення 1 день фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 та 2 день повторити кожні 14 днів 3 опроміненням Фторурацил 200–250 мг/м² внутрішньовенно безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁶⁹</p> <p><u>Капецитабін</u> 1 цикл до і 2 цикли після хіміопроменевої терапії Капецитабін 750–1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів повторити кожний 21 день⁷⁰ 3 опроміненням Капецитабін 625–825 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–5 днів Щотижня протягом 5 тижнів⁷¹</p>
---	---

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу.

Залежно від наявності, ці схеми лікування можна використовувати з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e [Див. керівництва NCCN для управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією і на основі екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^к

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<p><u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</u> <u>Трастузумаб^a з хіміотерапією</u> (Див. ESOPH-F [3 з 16] щодо переліку схем прийому) Трастузумаб 8 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім</p>	<p><u>Схеми прийому, яким надається перевага – продовження</u> <u>Фторпіримідин і цисплатин^b</u> Цисплатин 75–100 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 750–1000 мг/м² в/в безперервна інфузія</p>	<p><u>Схеми прийому, яким надається перевага – продовження</u> <u>Фторпіримідин (фторурацил або капецитабін), оксаліплатин та ніволумаб^{e,i}</u> (лише для аденокарциноми) Ніволумаб 360 мг в/в 1 день</p>
---	---	---

<p>Трастузумаб 6 мг/кг в/в кожний 21 день¹⁸ або Трастузумаб 6 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів <u>Схеми прийому, яким надається перевага</u> <u>Фторпіримідин і оксалиплатин^b</u> Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів²² Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів²¹ Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день²³ Капецитабін 625 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14^m днів Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день⁷²</p>	<p>протягом 24 годин щодня 1–4 днів повторити кожні 28 днів²⁴ Цисплатин 50 мг/м² в/в щодня 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 день повторити кожні 14 днів^{21,25} Цисплатин 80 мг/м² в/в щодня 1 день Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів повторити кожний 21 день²⁶</p>	<p>Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу кожні 1–14 днів Оксалиплатин 130 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день¹⁹ Ніволумаб 240 мг в/в 1 день Оксалиплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів¹⁹ <u>Список засобів терапії першої лінії</u> <u>«Схеми прийому, яким надається перевага»</u> <u>продовження на наступній сторінці</u> <u>(ESOPH-F 10 з 16)</u></p>
---	--	---

^a Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. В залежності від наявності, ці схеми лікування можна використовувати з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^c [Див. керівництва NCCN щодо управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

ⁱ Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^k Схема прийому та схема лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

^m На основі загальної думки комісія переглянула дози та схеми, які вивчалися на рівні С випробування GO2.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<p><u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</u> <u>Схеми прийому, яким надається перевага – продовження</u> <u>Фторпіримідин (фторурацил або капецитабін),</u> <u>оксаліплатин і</u> <u>пембролізумаб^{e,i}</u> Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 21 день до 2 років Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу кожні 1–14 днів Оксаліплатин 130 мг/м² внутрішньовенно 1 день повторити кожний 21 день до 6 циклів (всього 18 тижнів) Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 21 день до 2 років Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів до 9 циклів (всього 18 тижнів)</p>	<p><u>Фторпіримідин (фторурацил або капецитабін), цисплатин і пембролізумаб^{e,i}</u> Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 21 день до 2 років Цисплатин 80 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 800 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щоденно 1-5 днів повторити кожний 21 день до 6 циклів²⁰ Пембролізумаб 200 мг в/в кожний 21 день до 2 років Цисплатин 80 мг/м² в/в 1 день Капецитабін 1000 мг/м² перорально двічі на добу 1-14 днів повторити кожний 21 день до 6 циклів (всього 18 тижнів)</p>
--	--

^e [Див. Керівництво NCCN для лікування токсичних станів, пов'язаних з імунотерапією.](#)

ⁱ Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<p><u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ - продовження</u> <u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</u> <u>Трастузумаб^a і</u> <u>пембролізумаб^c з</u> <u>фторпіримідином і</u> <u>оксаліплатином або</u> <u>цисплатином</u></p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ –</u> <u>продовження</u> <u>Фторпіримідин і</u> <u>оксаліплатин^b</u> Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ –</u> <u>продовження</u> <u>Фторпіримідин і цисплатин^b</u> Цисплатин 75–100 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 750–1000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1–4 дні</p>
--	---	--

<p><u>(лише для позитивної аденокарциноми з гіперекспресією HER2)</u> Трастузумаб 8 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім Трастузумаб 6 мг/кг в/в кожний 21 день¹⁸ або Трастузумаб 6 мг/кг в/в навантажувальна доза 1 день 1 циклу, потім 4 мг/кг в/в кожні 14 днів Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожні 3 тижні або Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів²⁷</p>	<p>Фторурацил 400 мг/м² в/в струменево введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів²² Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2600 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день повторити кожні 14 днів²¹ Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів Оксаліплатин 130 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день²³ Капецитабін 625 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів^m Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день⁷²</p>	<p>повторити кожні 28 днів²⁴ Цисплатин 50 мг/м² в/в щодня 1 день Кальцію фолінат 200 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 день повторити кожні 14 днів^{21,25} Цисплатин 80 мг/м² в/в щодня 1 день Капецитабін 1000 мг/м² перорально 2 рази на добу 1–14 днів повторити кожний 21 день²⁶</p>
---	--	---

^a Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. В залежності від наявності, ці схеми лікування можна використовувати з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e [Див. керівництва NCCN для управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

^m На основі загальної думки комісія переглянула дози та схеми прийому, які вивчалися на рівні С випробування GO2.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^к

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<p><u>ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ</u> – продовження <u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</u>– продовження <u>Фторурацил та іринотекан^b</u> Іринотекан 180 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</u>– продовження <u>Доцетаксел з або без цисплатину</u> Доцетаксел 70–85 мг/м² в/в 1 день Цисплатин 70–75 мг/м² в/в 1 день</p>	<p><u>ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ ПРИЙОМУ</u>– продовження <u>Доцетаксел, цисплатин або оксаліплатин, і фторурацил^b</u> Доцетаксел 40 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день</p>
--	---	---

<p>Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин на добу 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів²⁸ Іринотекан 80 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 500 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 2000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин 1 день Щотижня протягом 6 тижнів з наступною перервою на 2 тижні без лікування⁷³ <u>Паклітаксел з або без цисплатину або карбоплатину</u> Паклітаксел 135–200 мг/м² в/в 1 день Цисплатин 75 мг/м² в/в 2 день повторити кожний 21 день²⁹ Паклітаксел 90 мг/м² в/в 1 день Цисплатин 50 мг/м² в/в 1 день повторити кожні 14 днів³⁰ Паклітаксел 200 мг/м² в/в 1 день Карбоплатин АУС 5 в/в 1 день повторити кожний 21 день³¹ Паклітаксел 135–250 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день³² Паклітаксел 80 мг/м² в/в 1 день щотижня повторити кожні 28 днів³³</p>	<p>повторити кожний 21 день^{34,35} Доцетаксел 75–100 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день^{36,37} <u>Фторпіримідин b</u> Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів²⁵ Фторурацил 800 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1–5 днів повторити кожні 28 днів³⁸ Капецитабін 1000-1250 мг/м² перорально двічі на день 1-14 днів повторити кожний 21 день³⁹</p>	<p>Фторурацил 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 1000 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні Цисплатин 40 мг/м² в/в 3 день повторити кожні 14 днів⁴⁰ Доцетаксел 50 мг/м² в/в 1 день Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів⁴¹ <u>Доцетаксел, карбоплатин і фторурацил</u> Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 день Карбоплатин АУС 6 в/в 2 дні Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1–3 дні повторити кожний 21 день⁴²</p>
---	---	---

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ
СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<p><u>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА НАСТУПНА ТЕРАПІЯ</u> <u>Схеми прийому, яким надається перевага</u> <u>Ніволумаб^{e,i}</u> (терапія другої лінії плоскоклітинної карциноми стравоходу) Ніволумаб 240 мг в/в 1 день повторити кожні 14 днів⁴³ або Ніволумаб 480 мг в/в 1 день повторити кожні 28 днів <u>Пембролізумаб^{e,i}</u> (Терапія другої лінії плоскоклітинної карциноми стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10) Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожний 21 день⁴⁴ Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів⁷⁴</p>	<p><u>Схеми прийому, яким надається перевага – продовження</u> <u>Рамуцирумаб і паклітаксел (лише для аденокарциноми)</u> Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 та 15 дні Паклітаксел 80 мг/м² 1, 8 та 15 дні повторити кожні 28 днів⁴⁵ <u>Фам-трастузумаб дерукстекан-нкскі (для позитивної аденокарциноми з надекспресією HER2)</u> 6,4 мг/кг в/в 1 день повторити кожні 21 день^{n,46} <u>Таксан</u> Доцетаксел 75–100 мг/м² в/в 1 день повторити кожні 21 день^{36,37} Паклітаксел 135–250 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день³² Паклітаксел 80 мг/м² в/в щотижня повторити кожні 28 днів³³ Паклітаксел 80 мг/м² в/в 1, 8, 15 дні повторити кожні 28 днів⁴⁷</p>	<p><u>Схеми прийому, яким надається перевага – продовження</u> <u>Іринотекан</u> Іринотекан 250–350 мг/м² в/в 1 день повторити кожний 21 день⁴⁹ Іринотекан 150–180 мг/м² в/в 1 день повторити кожні 14 днів^{47,48} Іринотекан 125 мг/м² в/в 1 та 8 дні повторити кожний 21 день⁵⁰ <u>Фторурацил та іринотекан^b</u> Іринотекан 180 мг/м² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м² в/в безперервна інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів⁴⁸ <u>Трифлуридин і тіпірацил (для терапії третьої лінії або наступної терапії аденокарциноми EGJ)</u> Трифлуридин і тіпірацил 35 мг/м² до максимальної дози 80 мг на прийом (на основі компонента трифлуридин) перорально двічі на день 1–5 та 8–12 дні Повторити кожні 28 днів⁵³</p>
--	---	---

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми лікування можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e [Див. керівництва NCCN для управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

ⁱ Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики.

ⁿ Фам-трастузумаб дерукстекан-нкскі схвалено для лікування метастатичного HER2-позитивного раку молочної залози іншою дозою 5,4 мг/кг в/в 1 день, повторити кожні 21 день.

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ – СХЕМИ ПРИЙОМУ ТА СХЕМИ ЛІКУВАННЯ^k

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО АБО МІСЦЕВО ПОШИРЕННОГО РАКУ (ЯКЩО МІСЦЕВА ТЕРАПІЯ НЕ ПОКАЗАНА)

<u>ТЕРАПІЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ ТА НАСТУПНА ТЕРАПІЯ ІНШІ РЕКОМЕНДОВАНІ СХЕМИ</u>	<u>КОРИСНО ЗА ДЕЯКИХ ОБСТАВИН</u>
<u>Рамуцирумаб (лише для аденокарциноми)</u> Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день повторити кожні 14 днів ⁵⁴	<u>Ентректиніб або ларотректиніб (Для пухлин з позитивним злиттям гена <i>NTRK</i>)</u> Ентректиніб 600 мг перорально 1 раз на добу ⁵⁹ або Ларотректиніб 100 мг перорально двічі на добу ⁶⁰
<u>Іринотекан та цисплатин</u> Іринотекан 65 мг/м ² в/в 1 та 8 дні Цисплатин 25–30 мг/м ² в/в 1 та 8 дні повторити кожний 21 день ^{22,55}	<u>Пембролізумаб^{e,i} (для пухлин MSI-H/dMMR або пухлини з високим рівнем TMB (≥10 мутацій/мегабазу)</u> Пембролізумаб 200 мг в/в 1 день повторити кожний 21 день ⁴⁴ Пембролізумаб 400 мг в/в 1 день повторити кожні 6 тижнів ⁷⁴
<u>Фторурацил та іринотекан + рамуцирумаб^b (тільки для аденокарциноми)</u> Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день Іринотекан 180 мг/м ² в/в 1 день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в 1 день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струменеве введення 1 день Фторурацил 1200 мг/м ² в/в безперервно інфузія протягом 24 годин щодня 1 і 2 дні повторити кожні 14 днів ⁷⁵	<u>Дабрафеніб та траметиніб (Для пухлин з мутацією BRAF V600E)</u> Дабрафеніб 150 мг перорально двічі на добу Траметиніб 2 мг перорально двічі на добу ⁷¹
<u>Іринотекан та рамуцирумаб</u> Іринотекан 150 мг/м ² в/в 1 день Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в 1 день повторити кожні 14 днів ⁵⁷	
<u>Доцетаксел та іринотекан</u> Доцетаксел 35 мг/м ² в/в 1 та 8 дні Іринотекан 50 мг/м ² в/в 1 та 8 дні повторити кожний 21 день ⁵⁸	

^b Кальцію фолінат показаний з певними схемами лікування на основі фторурацилу. Залежно від наявності, ці схеми можуть застосовуватися з або без кальцію фолінат. Щоб отримати важливу інформацію щодо нестачі кальцію фолінат, див. [Обговорення](#).

^e [Див. Керівництво NCCN для управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

ⁱ Якщо пухлина не прогресувала під час лікування інгібітором імунних контрольних точок.

^k Схеми прийому та схеми лікування системною терапією основані на екстраполяції даних з опублікованої літератури та клінічної практики

Вибір, дозування та введення протипухлинних препаратів та управління пов'язаними токсичними станами є складним. Зміни дози та схеми прийому препарату та початок підтримуючої терапії часто є необхідним через очікувану токсичність та через індивідуальні особливості пацієнта, попереднє лікування, стан харчування і супутні захворювання. Тому для оптимальної доставки протипухлинних засобів необхідна група медичних працівників, яка має досвід застосування протипухлинних засобів та управління пов'язаними токсичними станами у пацієнтів з раком.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ ЛІТЕРАТУРА

¹van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-2084.

- ²Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- ³Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850.
- ⁴Tepper 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.
- ⁵Bedenne 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.
- ⁶Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (Suppl 15):Abstract e15619.
- ⁷Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958.
- ⁸Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOG4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957.
- ⁹Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
- ¹⁰Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260.
- ¹¹Minsky 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.
- ¹²Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:2177-2183.
- ¹³Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259.
- ¹⁴Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271.
- ¹⁵Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the CheckMate 577 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.
- ¹⁶Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC):5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396.
- ¹⁷Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333.
- ¹⁸Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697.
- ¹⁹Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/ esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study. [abstract]. Presented at the Oral Presentation presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.
- ²⁰Kato K., Sun JM., M. S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. [abstract]. Presented at the Presented at ESMO Annual Meeting; September 19-21, 2020; Virtual Meeting.
- ²¹Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442.
- ²²Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742.

- ²³Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526.
- ²⁴Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673.
- ²⁵Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study-FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328.
- ²⁶Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673.
- ²⁷Chung HC, et al First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021;17:491-501.
- ²⁸Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en ncologie) Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
- ²⁹Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323.
- ³⁰Petrascu S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514.
- ³¹Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41.
- ³²Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091.
- ³³Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902.
- ³⁴Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667.
- ³⁵Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36.
- ³⁶Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412.
- ³⁷Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86.
- ³⁸Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59.
- ³⁹Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347.
- ⁴⁰Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879.
- ⁴¹Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction *Am J Clin Oncol* 2018;41:321-325.
- ⁴²Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014.
- ⁴³Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517.
- ⁴⁴Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:4138-4148.
- ⁴⁵Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;1224-1235.

- ⁴⁶Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-2430.
- ⁴⁷Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444.
- ⁴⁸Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488.
- ⁴⁹Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
- ⁵⁰Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
- ⁵¹Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156.
- ⁵²Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69.
- ⁵³Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
- ⁵⁴Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, phase 3, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet* 2016;388:2654-2663.
- ⁵⁵Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25.
- ⁵⁶Klempner SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482.
- ⁵⁷Sakai D, Boku N, Koda Y, et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial). *J Clin Oncol* 2018;36:TPS4138.
- ⁵⁸Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1244.
- ⁵⁹Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;21:271-282.
- ⁶⁰Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ⁶¹Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ⁶²Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ⁶³Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- ⁶⁴Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- ⁶⁵Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012.
- ⁶⁶Javle MM, Yang G, Nwogu CE, et al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest* 2009;27:193-200.
- ⁶⁷Lee SS, Kim SB, Park SI, et al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:829-835.
- ⁶⁸Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- ⁶⁹Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the trans-tasman radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- ⁷⁰Jansen EP, Boot H, Saunders MP, et al. A phase I-II study of postoperative capecitabine-based chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1424-1428.

⁷¹Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.

⁷²Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006

⁷³Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173.

⁷⁴Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.

⁷⁵Tabernero J, Yoshino T, Cohn, AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні керівництва

- Рекомендації щодо лікування слід робити після спільної консультації та/або обговорення мультидисциплінарною групою, включаючи хірургів-, радіологів-, а також терапевтів-онкологів, рентгенологів, гастроентерологів і патологоанатомів.

- Знімки КТ, ковтання барію, ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS), ендоскопічні звіти та знімки позитронно-емісійної томографії із застосуванням радіофармацевтичного препарату фтордезоксиглюкози (FDG-PET) або FDG-PET/КТ, якщо наявні, мають переглядатися мультидисциплінарною групою. Це дозволить обґрунтовано визначити об'єм лікування та межі поля перед моделюванням.

- Для визначення цільового об'єму слід використовувати всю доступну інформацію з діагностичних досліджень до лікування.

- Загалом, пухлини за класифікацією Зіверта тип I та II слід лікувати відповідно до керівництв щодо променевої терапії, що стосуються раку стравоходу та раку EGJ.

Пацієнти з пухлинами за класифікацією Зіверта тип III можуть отримувати періопераційну хіміотерапію або передопераційну хіміопроменеву терапію залежно від вибору закладу, і як правило, більш відповідно лікуються за допомогою опромінення згідно з керівництвами, що застосовуються до раку шлунку. Ці рекомендації можуть змінюватися в залежності від локалізації основної маси пухлини.

Моделювання та планування лікування

- Слід використовувати моделювання КТ даних та узгоджене планування лікування. Променева терапія з модульованою інтенсивністю (IMRT) або протонна терапія^a є відповідною у клінічних умовах, якщо необхідне зниження дози для органів, які знаходяться в групі ризику (наприклад, серце, легені), чого неможливо досягти за допомогою 3-D технологій.

- Оптимальним є лікування пацієнтів у положенні лежачи на спині, оскільки налаштування, як правило, більш стабільні та відтворювані.

- Пацієнта слід проінструктувати уникати вживання важкої їжі за 3 години до моделювання та лікування уражень, які вимагають терапії проксимального відділу шлунку.

- Якщо клінічно доцільно, можна використовувати внутрішньовенний та/або пероральний контраст для моделювання КТ даних, що допоможе у локалізації цілі.

- Для відтворюваності щоденних налаштувань настійно рекомендується використовувати пристрій іммобілізації.

- Дихальні рухи можуть мати значення під час дистальних уражень стравоходу та EGJ. При використанні 4D-КТ планування або інших методів управління рухом, поля можуть бути змінені для врахування спостережуваного руху, а також можуть бути зменшені, якщо обґрунтовано. Дані 4D-КТ також можна використовувати для створення внутрішнього

цільового об'єму (ITV), на основі якого можуть бути зроблені наступні розширення клінічного цільового об'єму (CTV) та планового цільового об'єму (PTV).

- Цільові об'єми мають бути ретельно визначені та враховані під час розробки планів IMRT. Слід враховувати неточності внаслідок змін у наповненні шлунку та дихальних рухів. Для таких структур, як легені, слід звернути увагу на об'єм легенів, які отримують низькі - помірні дози, а також об'єм легенів, які отримують високі дози. Слід звернути увагу на збереження неураженого шлунку, який може бути використаний для майбутньої реконструкції (тобто, місце анастомозу).

а Дані щодо протонної терапії отримані на ранніх етапах застосування та їх продовжують отримувати. В ідеалі пацієнти повинні проходити протонну терапію в рамках клінічного дослідження.

Цільовий обсяг (Загальні керівництва):

- Загальний об'єм пухлини (GTV) повинен включати первинну пухлину та уражені регіонарні лімфатичні вузли, визначені під час планового сканування та інших діагностичних досліджень до лікування, що наведені в розділі Загальні керівництва див. вище.

- CTV може включати зони ризику мікроскопічного прояву захворювання. CTV визначається як первинна пухлина плюс розширення на 3-4 см вище і нижче по довжині стравоходу та кардії та радіальне розширення на 1 см.¹ Вузловий CTV має визначатися розширенням на 0,5 - 1,5 см від вузлового GTV. CTV також має включати елективні вузлові регіони, такі як черевний стовбур; однак це рішення буде залежати від розташування первинної пухлини в стравоході та EGJ.

- Розширення PTV повинно бути від 0,5 до 1 см. Необхідно також враховувати неточності, що виникають внаслідок дихальних рухів.

- Вибіркове лікування ділянок з вузлами, залежить від локалізації первинної пухлини в стравоході та EGJ.

- > Шийний відділ стравоходу: розгляньте лікування надключичних вузлів та шийних вузлів, що знаходяться вище, особливо якщо вузлова стадія N1 або вище.

- > Проксимальна третина стравоходу: розгляньте лікування параезофагеальних лімфатичних вузлів і надключичних лімфатичних вузлів.

- > Середня третина стравоходу: розгляньте лікування параезофагеальних лімфатичних вузлів.

- > Дистальна третина стравоходу та EGJ: розгляньте параезофагеальну область, частину меншої кривизни, селезінкові вузли та вузли черевного стовбуру.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Нормальна тканинна толерантність дози

• Планування лікування є важливим для зменшення непотрібної дози для органів, що знаходяться у групі ризику.

• Доза в легенях може вимагати особливої уваги, особливо у пацієнтів, які отримували лікування перед операцією. Визнано, що ці рекомендації щодо дозування можуть бути відповідно перевищені залежно від клінічних обставин.

Легені ^b <ul style="list-style-type: none"> • $V_{40\text{Гр}} \leq 10\%$ • $V_{30\text{Гр}} \leq 15\%$ • $V_{20\text{Гр}} \leq 20\%$ • $V_{10\text{Гр}} \leq 40\%$ • $V_{05\text{Гр}} \leq 50\%$ • Середнє < 20 Гр 	Ліва нирка, права нирка (оцініть кожну окремо): <ul style="list-style-type: none"> • Не більше 33% об'єму може отримати 18 Гр • Середня доза < 18 Гр
Спинний мозок <ul style="list-style-type: none"> • Макс ≤ 45 Гр 	Печінка <ul style="list-style-type: none"> • $V_{20\text{Гр}} \leq 30\%$ • $V_{30\text{Гр}} \leq 20\%$ • Середнє значення < 25 Гр
Кишечник <ul style="list-style-type: none"> • Максимальна доза для кишечника < Макс. доза запланованого цільового об'єму (PTV) • $D_{05} \leq 45$ Гр 	Шлунок <ul style="list-style-type: none"> • Середня < 30 Гр (якщо не в межах PTV) • Максимальна доза < 54 Гр
Серце <ul style="list-style-type: none"> • $V_{30\text{Гр}} \leq 30\%$ (бажано ближче до 20%) • Середнє значення < 30 Гр 	

^b Слід ретельно розглянути параметри гистограми доза-об'єм легенів (DVH) як прогностичні показники легеневих ускладнень у пацієнтів з раком стравоходу, які отримували одночасно хіміопроменеву терапію, хоча узгодженого рішення щодо оптимальних критеріїв ще не прийнято. Необхідно докласти всіх зусиль, щоб звести об'єм легенів і дози до мінімуму. Лікуючі лікарі повинні знати, що алгоритм зниження DVH навряд чи є єдиним фактором ризику легеневих ускладнень. Важливі міркування можуть також включати плани лікування після операцій, функціонування легень до лікування та відповідні супутні захворювання. Параметри DVH як прогностичні показники легеневих ускладнень у хворих на рак стравоходу є сферою активного вивчення серед установ-членів NCCN та інших.

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ (RT)

Дозування RT

- Передопераційна RT: 41,4–50,4 Гр (1,8–2,0 Гр/день)^c
- Післяопераційна RT: 45–50,4 Гр (1,8–2,0 Гр/день)
- Радикальна RT: 50–50,4 Гр (1,8–2,0 Гр/день)²

> Вищі дози можуть бути доцільними при пухлинах шийного відділу стравоходу, особливо якщо хірургічне втручання не планується.^d

Підтримуюча терапія

• Слід уникати перерв у лікуванні або зниження дози при керованих станах гострої токсичності. Надається перевага ретельному моніторингу пацієнта та активній підтримуючій терапії у порівнянні з перервами у лікуванні.

- Під час курсу променевої терапії пацієнти повинні проходити перевірку стану принаймні раз на тиждень із зазначенням життєвих показників, ваги та аналізу крові.
- Протиблювотні засоби слід призначати з профілактичною метою, якщо це необхідно. Антациди, інгібітори протонної помпи та протидіарейні препарати можуть призначатися у разі потреби.
- Якщо заплановане споживання калорій становить <1500 ккал/день, слід розглянути пероральне та/або ентеральне харчування. За показаннями, можуть встановлюватися зонди для годування через єюностому (J-зонд) або назогастральні зонди для годування, щоб забезпечити достатнє споживання калорій. Під час операції може встановлюватися J-зонд для післяопераційної підтримки харчування.
- Необхідна відповідна ентеральна та/або внутрішньовенна гідратація під час проведення хіміопроменевої терапії та відновлення.

^c Пацієнти, яким загрожує відмова у операції через супутні захворювання або інші фактори ризику, повинні отримувати дози опромінення 50–50,4 Гр (1,8–2,0 Гр/добу), оскільки нижча доза доопераційної терапії може бути недостатньою.

^d Опубліковані дослідження повідомляють про дози опромінення від 60–66 Гр (1,8–2,0 Гр/добу). Однак немає рандомізованих доказів, які б підтверджували користь чи шкоду цього діапазон доз понад 50–50,4 Гр (1,8–2,0 Гр/добу).

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

ЛІТЕРАТУРА

¹Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389-396.

²Minsky 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.

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ¹⁻⁷

Метою найкращої підтримуючої допомоги є запобігання та полегшення страждань, а також підтримка найкращої можливої якості життя пацієнтів та їхніх сімей, незалежно від стадії захворювання чи потреби в інших методах лікування. При раку стравоходу лікування, що проводиться для полегшення основних симптомів, може мати наслідком значне подовження життя. Це виявляється особливо дійсним, коли застосовується комплексний міждисциплінарний підхід, а тому заохочується комплексний міждисциплінарний підхід до паліативної допомоги пацієнтам з раком стравоходу.^a

Дисфагія

- Оцінити ступінь захворювання та функціональний ступінь порушення ковтання, бажано за допомогою стандартизованої шкали оцінок та підтвердити етіологію дисфагії
- Шкала оцінки дисфагії⁸
 - > Ступінь 0: Здатний їсти тверду їжу, не звертаючи особливої уваги на розмір укусу або жування
 - > Ступінь 1: Здатність ковтати тверду їжу, нарізану на шматки діаметром менше 18 мм і ретельно пережовану
 - > Ступінь 2: Здатність ковтати напівтверду їжу (консистенція дитячого харчування)
 - > Ступінь 3: Здатний ковтати тільки рідини
 - > Ступінь 4: Неможливість ковтати рідину або слину
- Дисфагія, що виникає внаслідок раку стравоходу, найчастіше виникає через непрохідність, але іноді може бути пов'язаною у першу чергу з порушенням моторики внаслідок пухлини.

- Для пацієнтів з дисфагією, які не є кандидатами на оперативне лікування, слід розглянути можливість полегшення симптомів дисфагії на основі тяжкості симптомів. Цього можна досягти кількома способами, хоча найчастіше встановлюють стравохідний стент. На противагу, зазвичай не рекомендується встановлювати стент пацієнтам, яким у майбутньому може бути проведено оперативне лікування через побоювання, що побічні явища, пов'язані зі стентуванням, можуть виключити операцію в майбутньому.

^a Для пацієнтів, які мають імунообумовлену токсичність, [див. керівництва NCCN щодо управління токсичними станами, пов'язаними з імунотерапією.](#)

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ 1-7

Непрохідність

- Повна непрохідність стравоходу
 - > Ендоскопічне відновлення просвіту, як правило, виконується за допомогою одночасної ретроградної (через гастростомічний тракт) та антеградної ендоскопії
 - > Встановіть ентеральний доступ з метою гідратації та харчування, якщо ендоскопічне відновлення просвіту не проведено або є невдалим.
 - ◇ Хірургічне або рентгенологічне встановлення J-зонду або гастростомічного зонду
 - > Зовнішня дистанційна променева терапія (EBRT)
 - > Брахітерапію можна розглянути замість EBRT, якщо можна відновити просвіт, що дозволяє використовувати відповідні аплікатори.

Брахітерапію повинні проводити лише лікарі, які мають досвід проведення брахітерапії стравоходу.

- > Фотодинамічна терапія (PDT) може ефективно лікувати непрохідність стравоходу, але рідше проводиться через пов'язану світлочутливість і витрати.⁹

- > Хіміотерапія
- > Хірургія іноді може бути корисною у ретельно відібраних пацієнтів.
- Важка непрохідність стравоходу (можна ковтати лише рідину)
 - > Індуктивно керована дилатація або балонна дилатація (треба бути обережним при розширенні злоякісних стриктур, оскільки це може бути пов'язано з підвищеним ризиком перфорації)

- > Ендоскопія або розміщення під контролем рентгеноскопії частково або повністю металевих стентів, що розширюються.

- ◇ Існують дані, що свідчать про нижчі показники міграції та оклюзії стентів більшого діаметру та з металевим покриттям, що розширюються, але існує підвищений ризик інших ускладнень, таких як кровотеча та стравохідно-респіраторний свищ.¹⁰

- ◇ Якщо можливо, дистальний кінець стента повинен залишатися вище EGJ, щоб зменшити симптоми рефлюксу та ризик аспірації.

- > EBRT¹¹ і брахітерапія ефективно лікують злоякісну дисфагію.
- ◇ Початок полегшення симптомів при EBRT або брахітерапії є повільнішим порівняно з ендоскопічною паліацією, але також, ймовірно, буде більш тривалим.^{1,12}

- > Інші заходи, як зазначено вище
- Помірна непрохідність стравоходу (можливість ковтати напівтверду їжу)
 - > Заходи, зазначені вище, можуть розглядатися, але мають бути збалансовані з пов'язаними ризиками.

Біль

- Якщо пацієнт відчуває біль, пов'язаний з пухлиною, то біль слід оцінити та лікувати відповідно до [керівництв NCCN щодо ракового болю у дорослих.](#)

> Сильний неконтрольований біль після встановлення стента в стравоході слід лікувати ендоскопічним видаленням стента після встановлення неконтрольованого характеру болю.

ПРИНЦИПИ ПАЛІАТИВНОЇ/НАЙКРАЩОЇ ПІДТРИМУЮЧОЇ ДОПОМОГИ 1-7

Кровотеча

- Гостра кровотеча раку стравоходу може бути пре-термінальним явищем, що є вторинним до аорто-стравохідної фістулізації, пов'язаної з пухлиною.

Ендоскопічна оцінка та втручання можуть призвести до швидкого знекровлення, тому їх слід проводити обережно.

> Якщо кровотеча з'являється переважно на поверхні пухлини, тоді методи ендоскопічної електрокоагуляції, такі як біполярна електрокоагуляція або аргоноплазмова коагуляція, можуть бути корисними для контролю кровотечі; однак обмежені дані свідчать про те, що в той час як ендоскопічне лікування спочатку може бути ефективним, частота повторних кровотеч дуже висока.¹³

- Хронічна крововтрата при раку стравоходу

> EBRT

Нудота/блювота

- Якщо хворий відчуває нудоту та блювоту, то лікувати його потрібно відповідно до [керівництв NCCN щодо лікування блювоти](#).

- Нудота і блювота можуть бути пов'язані з непрохідністю просвіту, тому необхідно провести ендоскопічне або рентгеноскопічне обстеження, щоб визначити, чи показано збільшення просвіту.

¹Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504.

²Ison DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3270-3275.

³Ross WA, Alkassab F, Lynch PM, et al. Evolving role of self-expanding metal stents in the treatment of malignant dysphagia and fistulas. *Gastrointest Endosc* 2007;65:70-76.

⁴Shin JH, Song HY, Kim JH, et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:67-74.

⁵Vakil N, Morris A, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1799.

⁶Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, et al. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2008;103:304-312.

⁷Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218.

⁸Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-508.

⁹Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:927-932.

¹⁰White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small-diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:660-665.

¹¹Murray LJ, Din OS, Kumar VS, et al. Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:257-264.

¹²Hanna WC, Sudarshan M, Roberge D, et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? *Curr Oncol* 2012;19:e60-66.

¹³Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150.

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ

- Стратегії нагляду після успішної терапії раку стравоходу та раку EGJ залишаються суперечливими без доказів високого рівня для управління розробкою алгоритмів, які збалансують користь та ризики (включаючи витрати) у цій групі.

- Метою цього документа є надання рекомендацій щодо нагляду відповідно до стадії захворювання на основі наявної в даний час ретроспективно проаналізованої літератури¹⁻⁶ та досвіду членів комісії для індивідуалізації рекомендацій щодо нагляду. Сподіваємося, що будуть з'являтися проспективні дані, і ми зможемо пропонувати рекомендації щодо нагляду на основі доказів.

- Слід зазначити, що хоча більшість (~90%) рецидивів виникають протягом перших 2 років після завершення місцевої терапії, потенційно рецидиви, які вимагають дій, іноді виявляють більше ніж через 5 років після місцевої терапії. Метахронну злоякісну пухлину (другий рак в залишковій частині стравоходу або у випадку SCC в іншому органі) також слід розглянути у тих, хто вижив.

- Рекомендації, наведені нижче, застосовуються після завершення місцевої терапії.

р-стадія 0–I (Tis, T1a і T1b)

Відмінності в спостереженні за раком стравоходу на ранній стадії свідчать про гетерогенний потенціал рецидиву та загального виживання.⁷⁻¹³ Тоді як повністю вилікуване захворювання Tis і T1a, N0 має прогнози, які наближені до неракової когорти, захворювання T1b має інакші прогнози. Таким чином, рекомендації відрізняються залежно від глибини інвазії та методу лікування. Керівництва, основані на доказах, не були розроблені для всіх стадій повністю вилікуваного раку стравоходу, виявленого на ранній стадії. Наступні пропозиції основані на результатах випробувань та поточній практиці.

Спеціальні рекомендації щодо нагляду див. у [таблиці 1](#).

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ

Таблиця 1

Класифікація пухлин	Вид терапії, що надається	Рекомендації щодо нагляду
Tis або T1a з/без виразки Барретта (BE)	Ендоскопічна резекція (ER)/абляція	<ul style="list-style-type: none"> • Після ерадикації всіх неоплазій/пренеоплазій високого ризику рекомендований ендоскопічний нагляд. • Ендоскопію верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (EGD) слід проводити кожні 3 місяці протягом першого року, потім кожні 6 місяців протягом другого року, а потім щорічно безстроково.^b • Візуалізуючі дослідження як метод спостереження не рекомендується.
Tis, T1a	Езофагектомія	Хоча метою резекції буде резекція всіх ділянок Tis або T1a і виразки Барретта (BE), пацієнти з неповністю резектованою BE повинні проходити абляцію, а потім ендоскопічний нагляд, як зазначено вище (Tis/T1a ER/абляція). В іншому випадку, слід проводити EGD, якщо необхідно, на основі симптомів. Візуалізуючі дослідження як метод спостереження не рекомендується

<p>pT1b^a (N0 на ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS))</p>	<p>ER/абляція</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Після ерадикації всіх видів раку/дисплазії високого ступеня, рекомендований ендоскопічний нагляд. • EGD кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 4–6 місяців протягом другого року, потім щорічно безстроково. <p>EUS можна розглядати разом з EGD. Подальша терапія буде визначена, якщо при спостереженні діагностується VE, рак або злоякісна лімфаденопатія.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Візуалізацію (КТ грудної клітини/ черевної порожнини з контрастом, якщо немає протипоказань) можна проводити кожні 12 місяців до 3 років, а потім за клінічними показаннями.
<p>T1b, будь-який N^a</p>	<p>Езофагектомія</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Візуалізацію (КТ грудної клітини/ черевної порожнини з контрастом, якщо немає протипоказань) слід проводити кожні 12 місяців до 3 років, якщо пацієнт, ймовірно, буде проходити додаткову терапію з метою лікування рецидиву. • EGD за необхідності на основі симптомів та рентгенологічних даних. • Хоча метою резекції буде резекція всіх ділянок T1b і VE, пацієнти з неповністю резектованою VE повинен проходити абляцію та ендоскопічний нагляд кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 4–6 місяців протягом другого року, потім щорічно ще 3 роки.
	<p>Хіміопроменева терапія</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EGD кожні 3–6 місяців протягом перших 2 років, потім щорічно протягом наступних 3 років. <p>Візуалізацію (КТ грудної клітини/черевної порожнини з контрастом, якщо немає протипоказань) слід проводити кожні 6–9 місяців протягом перших 2 років, потім щорічно до 5 років.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, які є кандидатами на рятувальну езофагектомію, також можуть пройти EUS/тонкоголкову аспіраційну біопсію (FNA), як показано на основі візуалізуючих досліджень.

^aER/абляція для T1b може розглядатися для поверхневого захворювання або для безопераційного кандидата.

^b Шахін Н.Дж., Фолк Г.В., Ієр П.Г., та ін. Клінічне керівництво Американської колегії гастроентерологів (ACG): Діагностика та управління виразкою Барретта. Американський журнал гастроентерології 2016;111:30-50.

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ

Стадія II або III (T2–T4,N0–N+,T4b) лікування бімодальною терапією (радикальна хіміопроменева терапія)

За даними літератури локорегіональні рецидиви є частими після бімодальної терапії.³ Таким чином, EGD є цінним методом спостереження у цих пацієнтів. Більшість рецидивів (95%) відбувається протягом 24 місяців. Таким чином, для цих пацієнтів рекомендується нагляд протягом щонайменше 24 місяців.³

Стадія II або III (T2–T4,N0–N+,T4b) лікування тримодальною терапією

За даними літератури локальні/регіональні рецидиви є нечастими; тому EGD нагляд не рекомендується.^{1,2,4} Ризик і частоту рецидивів корелюють зі стадією хірургічної патології (ур). Наприклад, у пацієнтів з ур стадією III спостерігається набагато вища частота рецидивів (і рецидиви спостерігаються у ранній період нагляду), аніж у пацієнтів з ур стадією 0 (рецидиви у цих пацієнтів нечасті). За даними літератури 90% рецидивів виникають протягом 36 місяців після операції; тому рекомендується нагляд протягом щонайменше 36 місяців. Див. таблицю 2 щодо певних рекомендацій з нагляду.

Таблиця 2

Класифікація пухлин	Вид наданої терапії	Рекомендації щодо нагляду
T2–T4,N0–N+,T4b	Бімодальна терапія (радикальна хіміопроменева терапія)	<ul style="list-style-type: none"> • Візуалізаційні дослідження (КТ грудної клітини/черевної порожнини з контрастом, якщо немає протипоказань) слід проводити кожні 6 місяців до 2 років, якщо пацієнт, ймовірно, буде проходити додаткову терапію з метою лікування рецидиву. • EGD кожні 3–6 місяців протягом перших 2 років, кожні 6 місяців протягом третього року, потім за клінічними показаннями. • Значення карциноембріонального антигену (СЕА) та інших онкомаркерів невідоме.
T2–T4,N0–N+,T4b	Тримодальна терапія	<ul style="list-style-type: none"> • Візуалізаційні дослідження (КТ грудної клітини/черевної порожнини з контрастом, якщо немає протипоказань) слід проводити кожні 6 місяців до 2 років, якщо пацієнт, ймовірно, буде проходити додаткову терапію з метою лікування рецидиву. • Якщо у пацієнта з'являються симптоми, рекомендується позапланове обстеження. • Значення СЕА та інших онкомаркерів невідоме. • EGD нагляд за клінічними показаннями.

ПРИНЦИПИ НАГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. *Cancer* 2014;120:2099-2105.
- ²Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32:385-391.
- ³Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3400-3405.
- ⁴Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. *J Clin Oncol* 2013;31:4306-4310.
- ⁵Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol* 2013;8:1558-1562.
- ⁶Taketa T, Sudo K, Correa AM, et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1139-1144.
- ⁷Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61:219-225.
- ⁸Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. *World J Gastroenterol* 2013;19:6011-6019.
- ⁹Perry KA, Walker JP, Salazar M, et al. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2014;28:777-782.
- ¹⁰Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014;59:1560-1566.
- ¹¹Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847.
- ¹²Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014;46:6-12.
- ¹³Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660.

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ

Нагляд

див. [ESOPH-9](#), [ESOPH-17](#) та Принципи нагляду ([ESOPH-I](#))

- Нагляд слід проводити відповідно до належної стандартної медичної допомоги, включаючи стандартне медичне обслуговування, профілактику та скринінг на рак.
- Загалом, стандартний нагляд за раком стравоходу/EGJ не рекомендується протягом більше 5 років після закінчення лікування.
- Річний анамнез та медичний огляд є обґрунтованими, оскільки можливий потенційний другий первинний рак (другий рак в залишковому відділі стравоходу або другий рак первинного плоскоклітинного раку в іншому органі).

Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування

- Часті питання, пов'язані з виживанням, [див. Керівництво NCCN щодо виживання](#)
- Специфічні питання, пов'язані з раком стравоходу/EGJ: ¹⁻⁶
 - > Питання щодо шлунково-кишкового тракту: ⁷⁻¹⁰
 - ◇ Недостатнє харчування/порушення всмоктування: ¹¹⁻¹³
 - Регулярно контролюйте вагу після езофагектомії, щоб гарантувати стабільність, усвідомлюючи, що в перші 6 місяців очікується поступова втрата ваги
 - Моніторинг недостатнього харчування, особливо протягом перших 6 місяців після операції ^{14,15}
 - Слідкуйте за рівнем вітаміну В, фолієвої кислоти, вітаміну D та кальцію
 - Розгляньте необхідність направлення до дієтолога або служб харчування для індивідуального консультування

- Оцініть та розгляньте можливі медичні та/або психосоціальні фактори
- ◇ Затримка спорожнення шлунка:¹⁶
 - Заохочуйте їсти невеликими порціями та частіше (5 невеликих прийомів їжі на день)
 - Мінімізуйте споживання їжі з високим вмістом жирів і клітковини
 - Розгляньте необхідність направлення до гастроентеролога з приводу рефрактерних симптомів^a
- ◇ Демпінг-синдром:
 - Заохочуйте часті прийоми їжі за графіком протягом дня (5 невеликих прийомів їжі на день)
 - Заохочуйте вживання їжі з високим вмістом білка і клітковини і з низьким вмістом простих вуглеводів або концентрованих солодошів
 - Уникайте вживання рідини під час їжі
- ◇ Симптоми рефлюксу:
 - Уникайте горизонтального положення після їжі
 - Використовуйте в ліжку клиноподібну (трикутну) подушку і уникайте положення на животі вночі
 - Розгляньте можливість застосування інгібіторів протонної помпи, хоча зазвичай саме біліарний рефлюкс посилює симптоми рефлюксу
- ◇ Дисфагія:
 - Дослідити наявність стриктур анастомозу

^a Розгляньте можливість ін'єкції ботулотоксину в пілорус, якщо процедура спорожнення не проводилася під час первинної операції.

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ

Ведення довгострокових наслідків захворювання або лікування (продовження)

- Спеціальні питання щодо раку стравоходу/EGJ:¹⁻⁶
 - > Інші питання:
 - ◇ Моніторинг пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, оскільки прояви гіпертонії зменшаться у багатьох пацієнтів із втратою ваги в перші 6 місяців після езофагектомії
 - ◇ Моніторинг пацієнтів з непереносимістю глюкози, оскільки прояви гіперглікемії зменшаться у багатьох пацієнтів із втратою ваги протягом перших 6 місяців після езофагектомії
 - ◇ Радіаційна кардіотоксичність¹⁷⁻²⁰
 - Заохочується координація з лікарем-терапевтом щодо лікування/зміни відповідних вікових факторів серцевого ризику (наприклад, гіпертонія, діабет, ліпіди, ожиріння)
 - Заохочується здоровий спосіб життя, як зазначено нижче
 - Розгляньте необхідність направлення до кардіолога для лікування за клінічними показаннями
 - ◇ Невропатія, спричинена хіміотерапією:
 - Розгляньте необхідність застосування дулоксетину лише для лікування больової нейропатії (неефективний при онімінні або поколюванні)
 - [Див. керівництва NCCN щодо виживання \(SPAIN-3\)](#) та [Керівництва NCCN щодо болю при раку у дорослих \(PAIN-3–PAIN-5; PAIN-H\)](#)
 - ◇ Втома:
 - Заохочуйте фізичну активність та заходи з енергозбереження, якщо допустимо
 - Оцініть та розгляньте медичні та/або психосоціальні фактори, які сприяють цьому

– [Див. керівництва NCCN щодо виживання \(SFAT-1\)](#) та [Керівництва NCCN щодо втоми, пов'язаної з раком](#)

Консультації щодо здорового способу життя:

- [Див. керівництва NCCN щодо виживання \(HL-1\)](#)
- Підтримуйте здорову масу тіла протягом усього життя.
- Ведіть фізично активний спосіб життя і уникайте бездіяльності. Ціль: щонайменше 30 хвилин активності середньої інтенсивності протягом більшості днів тижня. Змініть рекомендації щодо фізичної активності на основі наслідків лікування (наприклад, нейропатії).
- Дотримуйтеся здорової дієти з переважним застосуванням рослинної їжі, зі зміною за необхідності на основі наслідків лікування (наприклад, демпінг-синдром, рефлюкс, уповільнене спорожнення шлунку).
- Обмежте вживання алкоголю.
- Заохочуйте припинення паління, якщо необхідно. [Див. керівництва NCCN щодо припинення паління.](#)
- Додаткові профілактичні заходи та імунізацію слід проводити за показаннями під наглядом або разом з лікарем-терапевтом.

Рекомендації щодо скринінгу на рак (вижилі групи середнього ризику):

- Рак молочної залози: [див. керівництва NCCN щодо скринінгу та діагностики раку молочної залози](#)
- Колоректальний рак: [див. керівництва NCCN щодо скринінгу колоректального раку](#)
- Рак простати: [див. керівництва NCCN щодо раннього виявлення раку простати](#)
- Рак легенів: [див. керівництва NCCN щодо скринінгу раку легенів](#)

Планування догляду та координація догляду за вижившими:

- [Див. керівництва NCCN щодо виживання \(SURV-1 - SURV-B\)](#)
- [Див. керівництва NCCN щодо профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних з раком](#)
- Заохочується підтримка терапевтичного зв'язку з лікарем-терапевтом протягом усього життя. Онколог і лікар-терапевт повинні мати певні ролі в догляді за вижившими, з повідомленням ролей пацієнту.
 - Планування постійного догляду за вижившими^b
 - Інформація про отримане лікування, включаючи всі операції, променеву терапію та системну терапію
 - Інформація щодо рекомендацій з подальшого догляду, нагляду та скринінгу
 - Інформація про потреби після лікування, включаючи інформацію про гострі, пізні та довгострокові наслідки, пов'язані з лікуванням, та ризику для здоров'я, якщо можливо ([Див. керівництва NCCN щодо лікування раку за місцем локалізації](#))
 - Розмежування ролей онкологів, лікарів-терапевтів та лікарів вузької спеціалізації у довгостроковому догляді та терміни надання допомоги, якщо відповідно
 - Рекомендації щодо здорового способу життя ([Див. керівництва NCCN щодо виживання \[HL-1\]](#))
 - Періодична оцінка поточних потреб та визначення відповідних ресурсів

^b Дані Комісії щодо лікування раку. Оптимальні ресурси для надання допомоги хворим на рак (Стандарти 2020): https://www.facs.org/-/media/files/quality-programs/cancer/coc/optimal_resources_for_cancer_care_2020_standards.ashx та [Керівництва NCCN щодо виживання](#).

ПРИНЦИПИ ВИЖИВАННЯ ЛІТЕРАТУРА

- ¹Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, et al. Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res* 2014;23:1155-1176.
- ²Donohoe CL, McGillicuddy E, Reynolds JV. Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:1853-1860.
- ³de Boer AGEM, Oñorbe Genovesi PI, Sprangers MAG, et al. Quality of life in long-term survivors after curative transhiatal oesophagectomy for oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:1716-1721.
- ⁴Derogar M, Lagergren P. Health-related quality of life among 5-year survivors of esophageal cancer surgery: A prospective population-based study. *J Clin Oncol* 2012;30:413-418.
- ⁵Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-293.
- ⁶Ginex P, Thom B, Jingeleski M, et al. Patterns of symptoms following surgery for esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40(3):E101-E107.
- ⁷Poghosyan T, Gaujoux S, Chirica M, et al. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer. *J Visc Surg* 2011;148:e327-e335.
- ⁸Paul M, Baker M, Williams RN, Bowrey DJ. Nutritional support and dietary interventions following esophagectomy: challenges and solutions. *Nutri Diet Suppl* 2017;9:9-21.
- ⁹Donington JS. Functional conduit disorders after esophagectomy. *Thorac Surg Clin* 2006;16:53-62.
- ¹⁰Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:24-28.
- ¹¹Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;262:803-807.
- ¹²Ouattara M, D'Journo XB, Loundou A, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1088-1093.
- ¹³D'Journo XB, Ouattara M, Loundou A, et al. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus* 2012;25:527-534.
- ¹⁴Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1308-1314.
- ¹⁵Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutri* 2016;35:987-994.
- ¹⁶Lee H-S, Kim MS, Lee JM, et al. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:443-447.
- ¹⁷Panjwani N, Fero KE, Murphy JD. Cardiac toxicity with radiation therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S151-S152.
- ¹⁸Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol* 2015;114:85-90.
- ¹⁹Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, Wilson BD, Lloyd S. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516-523.
- ²⁰Gharzai L, Verma V, Denniston KA, et al. Radiation therapy and cardiac death in long-term survivors of esophageal cancer: An analysis of the surveillance, epidemiology, and end result database. *PLOS ONE* 2016;11:e0158916.

Американський об'єднаний комітет з питань раку (AJCC)

Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)

Плоскоклітинна карцинома і аденокарцинома

Таблиця 1. Визначення для T, N, M

<p>T Первинна пухлина TX Первинну пухлину неможливо оцінити T0 Немає ознак первинної пухлини Tis Дисплазія високого ступеня, що визначається як злоякісні клітини, обмежені базальною мембраною епітелію T1 Пухлина вражає власну пластинку, м'язову пластинку або підслизову оболонку T1a Пухлина вражає власну пластинку або м'язову пластинку T1b Пухлина вражає підслизову оболонку T2 Пухлина вражає м'язову оболонку T3 Пухлина вражає адвентиційну оболонку T4 Пухлина вражає сусідні структури T4a Пухлина вражає плевру, перикард, непарну вену, діафрагму або очеревину T4b Пухлина вражає інші сусідні структури, такі як аорта, тіло хребця, або дихальні шляхи N Регіонарні лімфатичні вузли NX Регіонарні лімфатичні вузли неможливо оцінити N0 Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли N1 Метастази в одному або двох регіонарних лімфатичних вузлах N2 Метастази в 3-6 регіонарних лімфатичних вузлах N3 Метастази в семи або більше регіонарних лімфатичних вузлах</p>	<p>M Віддалені метастази M0 Віддалених метастазів немає M1 Віддалені метастази G Гістологічний ступінь GX Ступінь не може бути оцінений G1 Високо диференційований G2 Помірно диференційований G3 Низькодиференційований, недиференційований Плоскоклітинна карцинома Розташування Критерії розташування X Розташування невідоме Верхня Шийний відділ стравоходу до нижньої межі непарної вени Середня Нижня межа непарної вени до нижньої межі нижньої легеневої вени Нижня Нижня межа нижньої легеневої вени до шлунку, в т.ч шлунково-стравохідний перехід <i>Примітка:</i> Розташування визначається положенням епіцентру пухлини в стравоході.</p>
---	---

Використовується з дозволу Американської колегії хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є Посібник з стадіювання раку AJCC, восьме видання (2017) опубліковано Springer International Publishing.

Американський об'єднаний комітет з питань раку (AJCC)

Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)

Таблиця 2. Групи прогностичних стадій AJCC (плоскоклітинна карцинома)

Клінічна стадія (cTNM)	Патологічна (pTNM)	Постнеоад'ювантна терапія (ypTNM)
стадія 0 cT Tis cN N0 M M0	стадія 0 pT Tis pN N0 M M0 G н/д б/я	стадія I ypT T0-2 ypN N0 M M0
стадія I cT T1 cN N0-1 M M0	стадія IA pT T1a pN N0 M M0 G1 б/я T1a N0 M0 GX б/я	стадія II ypT T3 ypN N0 M M0
стадія II cT T2 cN N0-1 M M0 T3 N0 M0	стадія IB pT T1a pN N0 M M0 G2-3 б/я T1b N0 M0 G1-3 б/я T1b N0 M0 GX б/я T2 N0 M0 G1 б/я	стадія IIIA ypT T0-2 ypN N1 M M0
стадія III cT T3 cN N1 M M0 T1-3 N2 M0	стадія IIA pT T2 pN N0 M M0 G2-3 б/я T2 N0 M0 GX б/я T3 N0 M0 G1-3 Ниж.	стадія IIIB ypT T3 ypN N1 M M0 T0-3 N2 M0 T4a N0 M0
стадія IVA cT T4 cN N0-2 M M0 б/я T N3 M0	стадія IIIA pT T3 pN N0 M M0 G1 Верх./сер. T3 N0 M0 G2-3 Верх./сер.	стадія IVA ypT T4a ypN N1-2 M M0 T4a NX M0 T4b N0-2 M0 б/я T N3 M0
стадія IVB cT б/я T cN б/я N M M1	стадія IIIB pT T3 pN N0 M M0 GX Ниж./верх./сер. T3 N0 M0 б/я Лок-я X T1 N1 M0 б/я б/я	стадія IVB ypT б/я T б/я N M M1
(б/я - будь-яка)	стадія IIIA pT T1 pN N2 M M0 б/я б/я T2 N1 M0 б/я б/я	
	стадія IIIB pT T2 pN N2 M M0 б/я б/я T3 N1-2 M0 б/я б/я T4a N0-1 M0 б/я б/я	
	стадія IVA pT T4a pN N2 M M0 б/я б/я T4b N0-2 M0 б/я б/я б/я T N3 M0 б/я б/я	
	стадія IVB pT б/я T б/я N M M1 б/я б/я (н/д – немає даних лок-я – локалізація)	

Використовується з дозволу Американської колегії хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є Посібник з стадіювання раку AJCC, восьме видання (2017) опубліковано Springer International Publishing.

Американський об'єднаний комітет з питань раку (AJCC)

Класифікація стадій TNM щодо карциноми стравоходу та стравохідно-шлункового переходу (8-е видання, 2017 р.)

Таблиця 3. Групи прогностичних стадій AJCC (аденокарцинома)

Клінічна стадія (cTNM)	Патологічна (pTNM)	Постнеоад'ювантна терапія (ypTNM)
стадія 0 cT Tis cN N0 M M0	стадія 0 pT Tis pN N0 M M0 G н/д	стадія I ypT T0-2 ypN N0 M M0
стадія I cT T1 cN N0 M M0	стадія IA pT T1a pN N0 M M0 G1 T1a N0 M0 GX	стадія II ypT T3 ypN N0 M M0
стадія IIA cT T1 cN N1 M M0	стадія IB pT T1a pN N0 M M0 G2 T1b N0 M0 G1-2 T1b N0 M0 GX	стадія IIIA ypT T0-2 ypN N1 M M0
стадія IIIB cT T2 cN N0 M M0	стадія IC pT T1 pN N0 M M0 G3 T2 N0 M0 G1-2	стадія IIIB ypT T3 ypN N1 M M0 T0-3 N2 M0 T4a N0 M0
стадія III cT T2 cN N1 M M0 T3 N0-1 M0 T4a N0-1 M0	стадія IIA pT T2 pN N0 M M0 G3 T2 N0 M0 GX	стадія IVA ypT T4a ypN N1-2 M M0 T4a NX M0 T4b N0-2 M0 б/я T N3 M0
стадія IVA cT T1-4a cN N2 M M0 T4b N0-2 M0 б/я T N3 M0	стадія IIIB pT T2 pN N1 M M0 б/я T3 N0 M0 б/я	стадія IVB ypT б/я T б/я N M M1
стадія IVB cT б/я T cN б/я N M M1	стадія IIIA pT T1 pN N2 M M0 б/я T2 N1 M0 б/я	
	стадія IIIB pT T2 pN N2 M M0 б/я T3 N1-2 M0 б/я T4a N0-1 M0 б/я	
	стадія IVA pT T4a pN N2 M M0 б/я T4b N0-2 M0 б/я б/я T N3 M0 б/я	
	стадія IVB pT б/я T б/я N M M1 б/я	

Використовується з дозволу Американської колегії хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є Посібник з стадіювання раку AJCC, восьме видання (2017) опубліковано Springer International Publishing.

NCCN Категорії доказів і узгоджених рішень
Категорія 1 На основі доказів високого рівня існує єдине узгоджене рішення NCCN відносно того, що лікування є доцільним.
Категорія 2A На основі доказів нижчого рівня існує єдине узгоджене рішення NCCN відносно того, що лікування є доцільним.
Категорія 2B На основі доказів нижчого рівня існує узгоджене рішення NCCN відносно того, що лікування є доцільним.
Категорія 3 На основі доказів будь-якого рівня, NCCN має серйозні розбіжності відносно того, що лікування є доцільним.

Всі рекомендації відносяться до категорії 2A, якщо не вказано інше.

NCCN Категорії надання переваги
Лікування, якому надається перевага Лікування, яке ґрунтується на більшій ефективності, безпеці та доказах; і, якщо відповідно, доступності.
Інше рекомендоване лікування Інше лікування, яке може бути дещо менш ефективними, більш токсичними або ґрунтуватися на менш повних даних; або значно менш доступним з подібними результатами.
Корисне за певних обставин Інше лікування, яке може бути застосоване до окремих популяцій пацієнтів (визначається з рекомендаціями).

Всі рекомендації вважаються відповідними.

Обговорення

Зміст

Огляд
 Критерії пошуку літератури та методика оновлення керівництв
 Спадкові синдроми схильності до раку, які асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу та EGJ
 Тильоз
 Спадкова виразка Барретта
 Синдром Блума
 Анемія Фанконі
 Стадіювання
 Класифікація Сіверта аденокарциноми EGJ
 Виразка Барретта
 Патологоанатомічний огляд та тестування біомаркерів
 Принципи патологоанатомічного огляду
 Принципи тестування на біомаркери
 Оцінка HER2 позитивності
 Оцінка стану MSI та експресії PD-L1
 Біопсія рідин
 Хірургія
 Хірургічні підходи
 Принципи хірургії
 Ендоскопічна терапія
 Принципи ендоскопії
 Променева терапія
 Принципи променевої терапії
 Комбінована терапія
 Передопераційна хіміопроменева терапія
 Періопераційна хіміотерапія
 Передопераційна хіміотерапія
 Радикальна хіміопроменева терапія
 Післяопераційна хіміопроменева терапія
 Післяопераційна хіміотерапія
 Системна терапія локально поширених або метастатичних захворювань
 Терапія першої лінії
 Терапія другої лінії та подальша терапія
 Цільова терапія
 Трастузумаб
 Рамуцирумаб
 Ніволумаб
 Пембролізумаб
 Ентректиніб і ларотректиніб
 Рекомендації з лікування
 Опрацювання
 Додаткова оцінка
 Первинне лікування
 Оцінка реагування та додаткове лікування
 Післяопераційне ведення

Подальше спостереження/нагляд
 Неоперабельна локально поширена, рецидивуюча або метастатична хвороба
 Дефіцит кальцію фолінат
 Паліативна/найкраща підтримуюча терапія
 Вживання
 Висновки
 Посилання

Огляд

Рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що виникає в стравоході та стравохідно-шлунковому переході (EGJ) є значною глобальною медичною проблемою, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу.¹ Загальна захворюваність на рак стравоходу має широкі географічні варіації, з різницею у 60 разів між регіонами з високим і низьким рівнем захворюваності.² Область з найвищою захворюваністю, яку часто називають «поясом раку стравоходу», простягається від північного Ірану через республіки Центральної Азії до північного Китаю.^{1,3} Інші райони з високою поширеністю включають південну та східну Африки та Північну Францію.⁴ Загалом у світі було визначено приблизно 572 тис. випадків, що призвели до понад 508 тис. смертей у 2018 році, що вивело рак стравоходу на сьоме місце найбільш часто діагностованих видів раку і шосте місце причин смерті від раку у світі.^{5,6} На противагу, рак стравоходу є одним із найменш часто діагностованих видів раку в Північній Америці. У 2020 році підраховали, що у 18 440 осіб буде діагностовано і 16 170 людей помруть від цієї хвороби в Сполучених Штатах, що зробить рак стравоходу 20-м за поширеністю раком і 11-ою основною причиною смерті від раку в Америці.^{7,8} Однак рівень захворюваності на рак стравоходу продовжує зростати в США протягом останніх кількох років, а показники виживання залишаються низькими.

Рак стравоходу гістологічно класифікується як плоскоклітинна карцинома (SCC) або аденокарцинома, які відрізняються за своєю патологією, локалізацією пухлини та прогнозом.⁹ На відміну від аденокарциноми, SCC частіше локалізується біля біфуркації трахеї, має схильність до більш раннього лімфогенного поширення, що пов'язано з гіршим прогнозом.^{9,10}

SCC найчастіше визначається в гістологічних дослідженнях у Східній Європі та Азії, в той час як аденокарцинома найчастіше зустрічається в Північній Америці та Західній Європі.

Вживання тютюну та алкоголю є основними факторами ризику розвитку SCC, в той час як вживання тютюну є помірним фактором ризику розвитку аденокарциноми.¹¹⁻¹³ Ризик SCC значно зменшується після припинення куріння, тоді як ризик аденокарциноми залишається незмінним навіть через кілька років після припинення куріння.^{14,15} В останні десятиліття SCC став менш поширеним на Заході через скорочення вживання тютюну та алкоголю, і зараз становить <30% всіх видів раку стравоходу в Сполучених Штатах і в Західній Європі.¹

Навпаки, зросла частота аденокарциноми стравоходу на Заході, що, ймовірно, є наслідком зростання рівня ожиріння.¹ Високий індекс маси тіла (ІМТ) був встановлений як найвагомий фактор ризику аденокарциноми стравоходу.^{12,16,17} Мета-аналіз досліджень випадок-контроль та когортних досліджень показав, що особи з ІМТ ≥ 30 кг/м² мали вищий відносний ризик (2,34; 95% ДІ, 1,95–2,81) розвитку аденокарциноми стравоходу, ніж особи з ІМТ від 25 до 30 кг/м² (1,71; 95% ДІ, 1,50–1,96).¹⁶ Ожиріння сприяє розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GERD), основної причини аденокарциноми стравоходу.¹⁸⁻²⁰ GERD пов'язана з розвитком виразки Барретта, передраковим станом, за якого нормальний плоский епітелій стравоходу, який ушкоджений GERD, замінюється на метапластичний, стовпчастий або залозистий епітелій, схильний до злоякісності.²¹ Пацієнти з виразкою Барретта мають в

30-60 разів більший ризик розвитку аденокарциноми стравоходу у порівнянні з загальною популяцією.¹⁹ Старший вік, чоловіча стать, довготривала GERD, розмір хітальної грижі та довжина виразки Барретта тісно пов'язані з вищими ступенями дисплазії та підвищеним ризиком розвитку аденокарциноми.²²⁻²⁴

Критерії пошуку літератури та методологія оновлення керівництв

До оновлення цієї версії керівництв NCCN щодо раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу, в базі даних PubMed був проведений електронний пошук для отримання основної літератури, опублікованої з моменту останнього оновлення керівництва із використанням таких пошукових термінів: рак стравоходу, плоскоклітинна карцинома стравоходу, аденокарцинома стравоходу, рак EGJ та рак шлунково-стравохідного переходу. Була вибрана база даних PubMed, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним джерелом медичної літератури та містить показчик рецензованої біомедичної літератури.²⁵

Результати пошуку були звужені до даних досліджень у людини, які опубліковані англійською мовою. Результати були обмежені такими типами статей: клінічні випробування, фаза II; клінічні випробування, фаза III; клінічні випробування, фаза IV; керівництво; рандомізоване контрольоване дослідження; мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з ключових статей PubMed, відібрані групою для огляду під час засідання з оновлення керівництв, а також статей з додаткових джерел, які вважаються відповідними для цих керівництв і обговорювалися групою, були включені до цієї версії розділу Обговорення (наприклад, електронні публікації перед друком, короткий виклад засідань). Рекомендації, щодо яких докази високого рівня відсутні, ґрунтуються на огляді групою доказів нижчого рівня та висновку експерта.

Повна інформація щодо розробки та оновлення NCCN керівництв доступна за адресою www.NCCN.org.

Синдроми спадкової схильності до раку, які асоціюються з підвищеним ризиком раку стравоходу та EGJ

Хоча ранній вік початку захворювання та сімейний анамнез асоціюються зі спадковим раком, спеціальні рекомендації щодо оцінки ризику раку стравоходу та EGJ наразі неможливі через обмеженість даних.

Особам рекомендують звернутися до фахівця з онкогенетики з відомим синдромом високого ризику розвитку раку стравоходу та EGJ. Найбільш поширені синдроми спадкової схильності до раку детально розглянуті нижче.

Тильоз

Тильоз (також відомий як вогнищева неепідермолітична долонно-підшовна кератодермія [РПК] або синдром Хауела-Еванса) є дуже рідкісним аутосомно-домінантним синдромом, викликаним гермінальними мутаціями в гені *RHBDF2*.²⁶ РПК є складною групою спадкових синдромів, що характеризуються атипичним потовщенням шкіри на долонях і підшвах. РПК класифікується як дифузний, точковий, або вогнищевий на основі зразків потовщення шкіри, а також як епідермолітичний або неепідермолітичний на основі гістології. Вогнищева неепідермолітична форма РПК (тильозу) особливо асоціюється з більш високим ризиком розвитку SCC середнього і дистального відділу стравоходу протягом життя.^{27,28} У осіб з тильозом середній вік на момент встановлення діагнозу SCC стравоходу становить 45 років. Повідомляється, що ризик розвитку SCC стравоходу становить 40% - 90% до 70 років.^{29,30} Стандартний скринінг за допомогою ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту рекомендується пацієнтам з тильозом та членам їхніх сімей після 20 років.²⁷

Спадкова виразка Барретта (FBE)

Виразка Барретта - це стан, за якого нормальний плоский епітелій стравоходу замінюється метапластичним, стовпчастим або залозистим епітелієм, схильним до розвитку аденокарциноми (див. *виразка Барретта* нижче).²¹ Спадкова агрегація виразки Барретта і аденокарциноми стравоходу або EGJ називається спадковою виразкою Барретта (FBE).³¹⁻³³ Огляди серій випадків стаціонарних хворих свідчать, що у 5% -7% випадків виразки Барретта та аденокарциноми стравоходу повідомляють про сімейний анамнез одного з захворювань.³⁴ В одному когортному дослідженні, сімейний анамнез був визначений як незалежний прогностичний фактор наявності виразки Барретта і аденокарциноми стравоходу або EGJ після коригування щодо віку, статі та наявності ожиріння 10 або більше років до залучення у дослідження.³² У дослідженні проведеному Чаком та ін. виявлено виразку Барретта у 21% найближчих родичів пацієнтів з виразкою Барретта або аденокарциномою стравоходу.³⁵ Крім того, виразка Барретта визначалася значно частіше у братів і сестер і дітей пробандів FBE, ніж у пробандів з поодинокими випадками виразки Барретта.

FBE може бути пов'язана з одним або кількома аутосомно успадкованими домінантними алелями сприйнятливості.³⁶ В звітах повідомляли про виявлення мутацій зародкової лінії у різних генах сприйнятливості, які можуть бути пов'язані з розвитком виразки Барретта; проте жоден не був валідований.^{37,38} Так як розвиток виразки Барретта тісно пов'язаний з GERD, можливо, саме GERD успадковується, а виразка Барретта виникає як наслідок. Однак, оскільки GERD не завжди спостерігається у пацієнтів з FBE, і існує надзвичайно високий рівень прогресування до аденокарциноми в сім'ях з FBE, можуть знадобитися додаткові генетичні фактори для розвитку FBE.³⁴ В недавньому дослідженні з використанням повноекзомного секвенування (WES) у чотирьох далеких родичів з мультиплексною сім'єю, у якій протягом багатьох поколінь спостерігається FBE, визначено неохарактеризований ген *VSIG10L* як ген-кандидат сприйнятливості до FBE з імовірною роллю підтримки нормального гомеостазу стравоходу.³⁹ Проте майбутні дослідження щодо поширеності мутацій *VSIG10L* у цій популяції необхідні для класифікації ризику сприйнятливості до FBE.

Потенційний сімейний анамнез виразки Барретта та аденокарциноми стравоходу або EGJ слід визначити у пацієнтів з GERD, особливо білошкірих чоловіків >40 років. Скринінг виразки Барретта за допомогою ендоскопії верхніх відділів ШКТ рекомендовано членам родини з FBE після 40 років, особливо, якщо особа має в анамнезі GERD.

Синдром Блума

Синдром Блума (BS) є рідкісним аутосомно-рецесивним синдромом, який належить до групи синдромів хромосомного розриву. BS характеризується мутаціями в гені *BLM/RECQL3* локалізованому на 15q26.1 і асоціюється із значним підвищенням рівнів обміну сестринських хроматид в усіх клітинах, що призводить до підвищення схильності до різноманітних злоякісних новоутворень.⁴⁰ Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), пухлини лімфоїдної тканини та пухлина Вільмса є переважаючими видами раку, які діагностуються до 20 років, тоді як карцинома ділянок багатьох різних органів, включаючи SCC стравоходу діагностують після 20 років.^{27,41}

Особам з BS часто діагностують рак у більш ранньому віці, ніж у загальної популяції. Наявність хромосомних квадрантаріалів з розривами може використовуватися для діагностики BS.²⁷ Може розглядатися скринінг GERD (з або без ендоскопії для виявлення ранніх ознак раку стравоходу) після 20 років.

Анемія Фанконі

Анемія Фанконі (FA) - це аутосомно-рецесивне захворювання, що характеризується вродженими вадами розвитку, прогресуючою панцитопенією та підвищеною схильністю до розвитку гематологічних злоякісних новоутворень і солідних пухлин.²⁷ FA спричиняється мутаціями в одному з 15 генів, що кодують FA шлях, причому *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* і *FANCD2* є найбільшими частими.⁴² ГМЛ є найпоширенішим раком, що виникає у пацієнтів з FA; проте пацієнти з FA також мають підвищений ризик розвитку SCC голови, ший та стравоходу.^{27,43,44} Осіб з FA ідентифікують за панцитопенією, розривом хромосом і гематологічними аномаліями, включаючи анемію, кровотечу та легке утворення синців. За каріотипуванням не ідентифікують осіб з FA, але посилений хромосомний розрив мітоміцином С може ідентифікувати гомозиготи.^{27,45} Ендоскопія стравоходу може розглядатися як стратегія скринінгу у осіб з FA.

Стадіювання

Система стадіювання пухлини (T), вузла (N) і метастазу (M), що використовується Американським спільним комітетом з раку (AJCC), є міжнародно визнаним стандартом визначення стадії раку і є основним фактором, що впливає на прогноз і рішення щодо лікування. Рекомендації стосовно Системи визначення стадії пухлини (T), вузла (N) і метастазів (M), що використовується Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC), є міжнародно визнаним стандартом визначення стадії раку і є основним фактором, що впливає на прогноз і рішення щодо лікування. Рекомендації щодо визначення стадії раку стравоходу та EGJ, представлені у восьмому виданні Посібника з визначення стадії раку American Joint Committee on Cancer (AJCC) включають клінічну стадію (cTNM; нещодавно діагностованго раку у пацієнтів, які ще не отримували лікування), патологічну стадію (pTNM; пацієнти, яким виконують резекцію без попереднього лікування) та постнеоад'ювантну патологічну стадію (ypTNM; пацієнти, які отримують передопераційну терапію).¹⁰ У восьмому виданні також були внесені зміни щодо пухлин, локалізованих у EGJ. Використовуючи цю систему, пухлини з епіцентром, локалізованим >2 см у проксимальній частині шлунка, тепер класифікуються як карцинома шлунка, навіть якщо залучене EGJ. Пухлини, що уражають EGJ з епіцентром ≤2 см у проксимальній частині шлунка, все ще будуть класифікуватися як карциноми стравоходу. Восьме видання Посібника з визначення раку AJCC надає додаткові ресурси щодо раку стравоходу та EGJ, відсутні у сьомому виданні, в тому числі включення нещодавно створених клінічних (c) та постнеоад'ювантних патологічних (yp) групувань стадій, щоб задовольнити незадоволені потреби в стадіюванні захворювання у пацієнтів за різних обставин. Групування стадій, представлених у восьмому виданні, засновані на оновлених даних зі значно більшим розміром вибірки та кількістю коригувань змінних ризику. Поточне групування стадій було визначено за допомогою випадкового аналізу виживаності з коригуванням ризику зібраних даних, отриманих Всесвітньою кооперацією з питань раку стравоходу (WECC) для 22 654 пацієнтів на шести континентах, які отримували лікування лише за допомогою езофагектомії або езофагектомії з передопераційною та/або післяопераційною терапією.¹⁰ Використання цих даних відображає поточну перевагу лікування місцево поширеного раку стравоходу за допомогою передопераційної терапії та є значним прогресом у порівнянні з сьомим виданням, яке повністю базувалося на даних пацієнтів, яким виконували лише езофагектомію. Доступність цих даних дозволила чітко визначити когорти та стадії cTNM та ypTNM. Більший набір даних також дозволив краще відокремити стадіювання плоскоклітинного раку (ПКР) та аденокарциноми.¹⁰ Однак обмеження цього набору даних все ще залишаються, включаючи відсутні змінні пацієнта, гетерогенність клінічного стадіювання між різними центрами та погану репрезентативність пацієнтів, які не підлягають лікуванню або неоперабельним,

наприклад, з раком T4b і M1. Крім того, точні методи, які використовувалися для визначення початкових клінічних стадій, були недоступні для аналізу. Проте, восьме видання Посібника зі стадіювання раку AJCC представляє найкращі світові клінічні дані щодо стадіювання раку стравоходу, доступні на даний момент. Аналіз цього набору даних виживаності показав, що виживаність знижувалася зі збільшенням розміру та глибини анатомічної пухлини (pT), наявністю метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (pN), наявністю віддалених метастазів (pM), збільшенням гістологічного ступеня (G1–4) та старшим віком.^{46,47} Виживаність покращувалася з більш дистальним розташуванням раку в стравоході. Крім того, на виживаність значно впливав гістопатологічний тип, при цьому ПКР мав гіршу виживаність, ніж аденокарцинома.⁴⁷ Аналіз цього більшого набору даних також виявив значні відмінності в результатах при порівнянні груп з однією стадією між пацієнтами, які отримували передопераційну терапію, і тими, хто отримував лише хірургічне лікування, підкреслюючи важливість наявності окремих груп стадій p і ur для більш точного визначення пацієнтів у межах кожного алгоритму лікування.

При раку стравоходу виживаність пацієнтів найкраще корелює з патологічною (p) стадією, незалежно від того, чи отримував пацієнт передопераційну терапію.¹⁰ Хоча хірургічна патологія дає найточнішу стадію, досягнення в ендоскопічних методах та методах візуалізації, таких як ендоскопічне ультразвукове дослідження (EUS), КТ та 18-фтордезоксиглюкоза (FDG)-PET/CT значно підвищили точність клінічного визначення стадії.⁴⁸ Загалом, початкове визначення стадії локально-регіонарного захворювання зазвичай найкраще проводити за допомогою комбінації КТ та EUS, тоді як стадію віддаленого метастатичного захворювання найкраще оцінюється за допомогою FDG-PET/CT.⁴⁹ Стадіювання локально регіонарного раку передопераційним EUS забезпечує високу точність визначення клінічної стадії пухлини cT і є єдиним методом, здатним окреслити шари стінки стравоходу.⁵⁰ У мета-аналізі 49 досліджень EUS мав високу чутливість і специфічність для точного визначення стадії раку стравоходу cT, але ефективніший на запущеній стадії захворювання (сукупна чутливість 92% для пухлин cT4 проти 82% для пухлин cT1).⁵¹ EUS показав низьку точність для розрізнення між пухлинами ранньої стадії, обмеженими слизовою оболонкою (cT1a), і пухлинами, поширеними в підслизову оболонку (cT1b).⁵¹⁻⁵⁴ Таким чином, ендоскопічна резекція (ER), яка є важливою для точного визначення стадії раку на ранній стадії, повинна виконуватися для пухлин на ранніх стадіях (cT1a і cT1b \leq 2 см), оскільки вона надає більш точну інформацію про глибину інвазії пухлини, ніж EUS.^{55,56} Зрештою, рак, який повністю видалений за допомогою ER, має бути визначений за патологічною стадією.¹⁰

КТ грудної клітки та черевної порожнини з пероральним та внутрішньовенним контрастуванням або FDG-PET/CT від основи черепа до середини стегна можна використовувати для визначення локалізації первинної пухлини та її близькості до інших структур. Хоча FDG-PET/CT має більш високу чутливість для виявлення раку стравоходу, ніж лише КТ, цей метод відіграє обмежену роль у визначенні стадії cT, крім визначення інвазії в середостіння.⁵⁷ Діагностична користь FDG-PET/CT особливо обмежена на ранніх стадіях пухлин (cT1) через низьку поширеність віддалених метастазів і високу частоту хибно позитивних результатів FDG-PET.^{58,59} FDG-PET/CT також має обмежену здатність диференціювати пухлини cT1, cT2 і cT3.^{10,49} Хоча інтенсивність поглинання FDG та категорія cT позитивно пов'язані, ця асоціація слабка.^{58,60,61} Тому КТ грудної клітки/черевної порожнини слід виконувати з пероральним та внутрішньовенним контрастуванням у всіх пацієнтів як частину початкового обстеження (а також КТ малого тазу з контрастуванням, якщо є клінічні показання), тоді як FDG-PET/CT слід використовувати лише для пацієнтів без ознак захворювання M1.

Хоча КТ і FDG-PET/CT можуть використовуватися для опису локально регіонарних лімфатичних вузлів (cN), ці методи неоптимальні для виявлення метастазів в локально

регіонарні вузли через їх низьку чутливість. КТ має загальну чутливість від 30% до 60% щодо виявлення збільшених вузлів розміром >1 см.⁴⁸ FDG-PET/CT також має низьку сукупну чутливість (~51%) при оцінці локально регіонарних вузлів, оскільки ці вузли часто не візуалізуються через метаболічну активність у первинній пухлині.⁶⁶ Навпаки, EUS має високу чутливість (~85%) для оцінки ступеня ураження вузлів.⁵¹ Крім того, додавання тонкогілкової аспірації (FNA) до EUS (EUS-FNA) показало більшу чутливість і точність, ніж тільки EUS або КТ при оцінці стадії cN, особливо при оцінці локально регіонарних і черевних лімфатичних вузлів.^{51, 67-69} У дослідженні, в якому порівнювалися характеристики ефективності EUS і EUS-FNA для передопераційного визначення стадії cN у 74 пацієнтів з раком стравоходу, метод EUS-FNA був більш чутливим (93% проти 63%; P = 0,01) і точним (93% проти 70%; P=0,02) у порівнянні з лише EUS.⁶⁸ В іншому дослідженні, яке порівнювало характеристики ефективності КТ, EUS та EUS-FNA для передопераційного визначення стадії cN у 125 пацієнтів з раком стравоходу, EUS-FNA був більш чутливим, ніж КТ (83% проти 29%; P < 0,001) і більш точним, ніж КТ (87% проти 51%; P < 0,001) або тільки EUS (87% проти 74%; P=.012).⁶⁹ Крім того, ретроспективний огляд 148 пацієнтів з раком стравоходу, яким було проведено стадіювання вузлів за допомогою EUS-FNA та FDG-PET, виявив, що додавання FDG-PET не змінювало стадію вузлів у будь-якого пацієнта з повним обстеженням EUS-FNA, що свідчить про обмежену роль лише FDG-PET у виявленні локально регіонарних метастатичних вузлів.⁷⁰

Хоча КТ з контрастуванням є найбільш широко використовуваним методом для виявлення віддалених метастазів при раку стравоходу, FDG-PET/CT є більш чутливим, ніж лише КТ для визначення стадії захворювання cM.^{10,49,60,62,71} Додавання FDG-PET покращує виявлення віддалених метастазів, які можуть залишатися прихованими під час КТ грудної клітки та черевної порожнини, таким чином дозволяючи належним чином відбирати пацієнтів для хірургічної резекції.^{10,49} У проспективному багатоцентровому дослідженні 129 пацієнтів з раком стравоходу без певних віддалених метастазів, за допомогою ПЕТ були виявлені ділянки метастазування у 41% випадків і змінення лікування у 38% випадків.⁷² Проте, потенційні підводні камені FDG-PET/CT включають погане виявлення метастазів у печінку, коли компонент КТ виконується без внутрішньовенного контрастування та високий рівень хибно позитивних результатів FDG - ПЕТ.^{58,59,64,65}

У Північній Америці, де програми скринінгу на раннє виявлення раку стравоходу та EGJ не використовуються або не є доцільними через низьку захворюваність, діагноз часто ставлять на пізніх стадіях захворювання. На момент постановки діагнозу майже 50% пацієнтів мають рак, який виходить за межі локально регіонарних меж первинної пухлини. Менше 60% пацієнтів з локально регіонарним раком можуть бути піддані лікувальній резекції. Приблизно від 70% до 80% видалених зразків містять метастази в регіонарних лімфатичних вузлах. Таким чином, пацієнти в Північній Америці часто мають запущену стадію захворювання на момент постановки діагнозу, що відображається низьким рівнем виживаності при раку стравоходу та EGJ в цьому регіоні.

Класифікація аденокарциноми EGJ Зіверта

У 1996 році Зіверт та співавтори класифікували аденокарциному EGJ на три типи, виходячи виключно з анатомічного розташування епіцентру пухлини або більшості пухлинної маси.⁷³ У 2000 році ця класифікація була дещо змінена.⁷⁴ Нині визначаються пухлини Зіверта типу I як аденокарцинома нижнього відділу стравоходу з епіцентром пухлини, розташованим на відстані від 1 до 5 см вище анатомічного EGJ. Пухлини Зіверта типу II визначаються як істинна карцинома кардії з епіцентром пухлини, розташованим на 1 см вище і на 2 см нижче EGJ.

Пухлини Зіверта III типу визначаються як субкардіальна карцинома з епіцентром пухлини, розташованим на 2-5 см нижче EGJ, яка проникає в EGJ та нижню частину стравоходу знизу. У восьмому виданні Посібника з визначення раку AJCC пухлини EGJ з епіцентрами, розташованими в межах 2 см від проксимального відділу шлунка (типу I та II Зіверта), класифікуються як аденокарцинома стравоходу.¹⁰ Пухлини EGJ з епіцентрами, розташованими >2 см у шлунку (Тип III Зіверта) тепер визначаються за допомогою системи визначення стадії раку шлунка. Загалом, пухлини Зіверта типів I та II слід лікувати відповідно до рекомендацій щодо раку стравоходу та EGJ, тоді як пухлини Зіверта типу III більш належним чином лікуються відповідно до рекомендацій щодо раку шлунка. Терапевтичні рішення можуть бути уточнені відповідно до локалізації окремої пухлини, розподілу вузлів та специфічних вимог до місцевого контролю. Однак підхід до лікування пухлин типу III Зіверта залишається предметом розбіжностей і дискусій. Індивідуальний терапевтичний підхід може бути кращим для конкретних пацієнтів і локалізацій пухлини, заснований на ретельному визначенні стадії перед лікуванням.

Стравохід Барретта

Стравохід Барретта – це стан, при якому нормальний плоский епітелій стравоходу замінюється метапластичним, стовпчастим або залозистим епітелієм, який схильний до розвитку дисплазії.²¹ Стравохід Барретта може прогресувати в дисплазію низького ступеня (LGD), дисплазію високого ступеня (HGD), а в деяких випадках в аденокарциному стравоходу.¹⁹ У великому контрольованому дослідженні випадку тяжкі та часті симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (GERD), нічні симптоми GERD та сімейний анамнез GERD були факторами, які найбільш сильно пов'язували зі збільшенням ризику розвитку стравоходу Барретта в загальній популяції.⁷⁵ Нещодавній систематичний огляд та метааналіз також визначили ожиріння, сімейний анамнез стравоходу Барретта та чоловічу стать як фактори ризику розвитку стравоходу Барретта.⁷⁶ Пацієнти зі стравоходом Барретта мають більший ризик розвитку аденокарциноми стравоходу, ніж загальна популяція в цілому. Старший вік, чоловіча стать, тривале GERD, розмір грижі стравохідного отвору діафрагми та довжина стравоходу Барретта тісно пов'язані з прогресуванням стравоходу Барретта в аденокарциному. Крім того, такі біомаркери, як анеуплоїдія та втрата гетерозиготності p53, також асоціюються з підвищеним ризиком прогресування стравоходу Барретта в дисплазію високого ступеня та/або аденокарциному.⁷⁷

Однак ці біомаркери потребують подальшої проспективної оцінки в якості предикторів ризику розвитку дисплазії високого ступеня та аденокарциноми стравоходу у пацієнтів із стравоходом Барретта.

Діагностика

У пацієнтів з важкими симптомами GERD, особливо з сімейним анамнезом стравоходу Барретта або раку стравоходу, слід проводити ендоскопію. Необхідно виконати множинні біопсії (6–8) з використанням ендоскопічних щипців більшого розміру, щоб забезпечити достатню кількість матеріалу для гістологічної інтерпретації.⁸⁰ Локалізацію, довжину та окружність стравоходу Барретта слід охарактеризувати відповідно до Празької класифікації, а вузли на слизовій оболонці слід ретельно задокументувати.⁸¹ У пацієнтів з метаплазією або дисплазією низького ступеня GERD можна контролювати за допомогою антагоністів рецепторів гістаміну або інгібіторів протонної помпи (ІПП). Використання трансепітеліального забору зразків на широкій ділянці з комп'ютерним тривимірним аналізом (WATS3D), відносно нової техніки взяття проб, що поєднує абразивну щіткову біопсію слизової оболонки стравоходу Барретта з комп'ютерним аналізом патології для виявлення

аномальних клітин може допомогти збільшити виявлення дисплазії стравоходу у пацієнтів із стравоходом Барретта. У багатоцентровому проспективному дослідженні пацієнти зі стравоходом Барретта (n = 160) були рандомізовані на отримання зразків біопсії разом з WATS або тільки забору біопсії. Результати показали, що додавання WATS до забору зразків біопсії було можливим і призвело до виявлення ще 23 випадків дисплазії високого ступеня /аденокарциноми стравоходу (абсолютне збільшення, 14,4%).⁸² Два інших дослідження повідомили про подібні результати.^{83,84} Однак корисність і точність WATS для виявлення дисплазії високого ступеня /аденокарциноми у пацієнтів зі стравоходом Барретта необхідно оцінити в більш масштабних рандомізованих дослідженнях III фази.

Лікування

Ендоскопічна резекція стравоходу (ER) за допомогою ендоскопічної резекції слизової оболонки (EMR), або ендоскопічної дисекції підслизової (ESD) з подальшою радіочастотною абляцією (RFA), стала стандартним методом лікування більшості пацієнтів зі стравоходом Барретта та дисплазією високого ступеня. Альтернативні стратегії включають кріоабляцію або фотодинамічну терапію (ФДТ). Хірургічна резекція зарезервована для пацієнтів з дисплазією високого ступеня і характеристиками, несприятливими для нехірургічної терапії, такими як вузлуватість або ураження довгих сегментів. Початкові занепокоєння щодо використання ендоскопічної дисекції з приводу стравоходу Барретта включали передбачуваний підвищений ризик ускладнень, включаючи утворення стриктур, пов'язаних з глибоким розсіченням підслизової оболонки. Однак нещодавній ретроспективний аналіз не виявив збільшення частоти ускладнень при застосуванні ендоскопічної дисекції в порівнянні з ендоскопічною резекцією слизової оболонки з подальшою радіочастотною абляцією.⁸⁸ Крім того, мета-аналіз, проведений Yang та співавторами, показав, що ESD для лікування раннього стравоходу Барретта асоціювалася з високою частотою резекції єдиним блоком, прийнятний профіль безпеки та низька частота рецидивів після лікувальної резекції. Ці дані свідчать про те, що ендоскопічна дисекція підслизової (ESD) є безпечною і високоефективною у лікуванні неоплазії стравоходу Барретта.⁸⁹

На основі рандомізованих випробувань, лише радіочастотна абляція (RFA) також може бути корисною для пацієнтів з підтвердженою дисплазією низького ступеня або дисплазією високого ступеня стравоходу Барретта. У мультицентровому рандомізованому клінічному дослідженні, в якому взяли участь 136 пацієнтів зі стравоходом Барретта та дисплазією низького ступеня, було виявлено, що RFA є безпечною та ефективною у ліквідації дисплазії низького ступеня та зменшує швидкість прогресування дисплазії низького ступеня в дисплазію високого ступеня та аденокарциному протягом 3 років спостереження.⁹² Дослідження, в якому повідомлялося про довгострокові результати цього дослідження, підтвердило, що RFA стравоходу Барретта з дисплазією низького ступеня значно знижував ризик злоякісного прогресування після медіанного спостереження протягом 73 місяців.⁹⁴ У багатоцентровому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з дисплазією високого ступеня відбулася повна ерадикація у 81% у групі з RFA порівняно з 19% у контрольній групі (P < 0,001).⁹⁰

Спостереження

Деякі дослідження показують, що швидкість прогресування стравоходу Барретта в аденокарциному стравоходу набагато нижча, ніж повідомлялося раніше.^{95,96} Однак останні дані продемонстрували збільшення поширеності дисплазії високого ступеня (HGD) та аденокарциноми при дослідженні ендоскопії у пацієнтів зі стравоходом Барретта за останні 25 років.⁹⁷ Для оцінки прогресування стравоходу Барретта з метаплазії в дисплазію низького ступеня (LGD), HGD або аденокарциному необхідно провести ендоскопічне спостереження з

множинними біопсіями (6–8). Під час спостережної ендоскопії стравоходу Барретта для виявлення дисплазії рекомендуються щипці більшого розміру.⁸⁰

Сучасні клінічні настанови Американського коледжу гастроентерології рекомендують ендоскопічне спостереження за пацієнтами зі стравоходом Барретта з інтервалами, що визначаються наявністю та ступенем дисплазії.⁹¹ Враховуючи низький ризик прогресування стравоходу Барретта в аденокарциному стравоходу, ендоскопічне спостереження з інтервалом від 3 до 5 років прийнятні для пацієнтів без дисплазії. Наявність дисплазії будь-якого ступеня повинна бути підтверджена іншим патологоанатомом, який має досвід у патології шлунково-кишкового тракту. Пацієнти з підтвердженою дисплазією низького ступеня повинні отримувати ендоскопічну терапію. Якщо ендоскопічна терапія не проводиться, рекомендується щорічне обстеження до тих пір, поки два обстеження поспіль не дадуть негативного результату на дисплазію, після чого можна відстежувати інтервали спостереження за недиспластичним стравоходом Барретта (кожні 3–5 років). Якщо HGD підтверджено, пацієнтам слід проводити ендоскопічну терапію, якщо у них немає загрозливих життю супутніх захворювань. Зазвичай ендоскопічне спостереження має використовувати чотириквADRантну біопсію з інтервалами в 2 см у пацієнтів без дисплазії та 1 см у пацієнтів з попередньою дисплазією. Пацієнтам з невизначеними результатами щодо дисплазії ендоскопію слід повторити після лікування препаратами, що пригнічують кислоту, протягом 3–6 місяців. Якщо результат «неясна дисплазія» підтверджується на цьому обстеженні, рекомендується інтервал спостереження 12 місяців. Ретроспективне дослідження показало, що неясний щодо дисплазії стравохід Барретта, асоціювався з аналогічним ризиком прогресування в аденокарциному, як стравохід Барретта з LGD.⁹⁸ Нещодавній систематичний огляд та метааналіз дійшли такого ж висновку.⁹⁹ Тому спостереження за цими пацієнтами має дотримуватися рекомендації щодо LGD.

Патологоанатомічний огляд та тестування біомаркерів

Патологічний огляд та тестування біомаркерів відіграють важливу роль у діагностиці, класифікації та молекулярній характеристиці раку стравоходу та EGJ. Класифікація на основі гістологічного підтипу та молекулярних особливостей допомагає покращити ранню діагностику та має значення для терапії. Під час канцерогенезу стравоходу відбувається накопичення генетичних аберацій, включаючи надекспресію факторів росту та/або рецепторів, зміни реакції на пошкодження ДНК та втрату стабільності генома. Характеристика цих шляхів дозволила застосувати молекулярну патологію для допомоги в діагностиці, класифікації та лікуванні раку стравоходу та EGJ. Імплементация молекулярного тестування, особливо аналізу статусу рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2), мала значний вплив на клінічну практику та медичну допомогу пацієнтам.

Принципи патологічного огляду

Для визначення стадії та лікування необхідно встановити специфічний діагноз ПКР стравоходу або аденокарциноми. Змішані аденосквамозні карциноми та карциноми, не зазначені інакше, визначаються за допомогою системи TNM для ПКР.¹⁰ На додаток до гістологічного типу, висновок про патологію (незалежно від типу зразка) повинен містити детальну інформацію про інвазію пухлини та ступінь патології, які необхідні для визначення стадії. Висновок про патологію хірургічного зразка біопсії також повинен задокументувати наявність або відсутність стравоходу Барретта. Біоптати, що показують стравохід Барретта з підозрою на дисплазію, повинні бути переглянуті другим фахівцем-патологом гастроентерологом для підтвердження.⁹¹ Стравохід Барретта з HGD описується як інтраепітеліальна неоплазія (дисплазія) (Tis) для цілей визначення стадії.¹⁰

У випадку зразків ER також слід вказати глибину інвазії пухлини, наявність лімфоваскулярної інвазії (LVI) та стан слизової оболонки та глибоких країв. Патологічний висновок щодо зразків стравоходу без попереднього хіміопроменевого лікування повинен включати всі елементи, як і для зразків ER, плюс локалізацію середньої точки пухлини по відношенню до EGJ, чи перетинає пухлина EGJ, статус лімфатичних вузлів та кількість відновлених лімфатичних вузлів. У разі езофагектомії з попередньою хіміопроменевою терапією та без явної залишкової пухлини слід ретельно взяти пробу з місця пухлини з поданням всього EGJ або ложа виразки/пухлини для дослідження. Патологічний висновок повинен включати всі елементи, як і для стравоходу без попередньої хіміопроменевої терапії плюс оцінку відповіді на лікування.

Оцінка відповіді на лікування

Слід повідомити про відповідь первинної пухлини на попередню хіміотерапію та/або ПТ. Прогностичне значення патологічної повної відповіді (pCR) та гістологічної регресії пухлини після індукційної терапії у пацієнтів з раком стравоходу було продемонстровано в кількох дослідженнях.¹⁰⁰⁻¹⁰⁶ Залишкова первинна пухлина у зразку резекції після передопераційної терапії асоціюється з коротшою загальною виживаністю (ЗВ) як для SCC, так і для аденокарциноми стравоходу.^{101,103,107,108} У ретроспективному дослідженні 235 пацієнтів патологічна стадія після лікування була кращим предиктором результату виживаності для пацієнтів з локорегіонарною карциномою стравоходу або EGJ у пацієнтів, які отримали хіміопроменеву терапію з наступною езофагектомією.¹⁰⁷

Хоча системи оцінки відповіді пухлини при раку стравоходу не були єдино прийнятні, група рекомендує використовувати модифіковану схему Раяна в Протоколі раку Коледжу американських патологів (CAP) для раку стравоходу, оскільки вона, як правило, забезпечує хорошу відтворюваність серед патологів.^{109,110} Наступна схема зазначає: 0 (повна відповідь; немає життєздатних ракових клітин, включаючи лімфатичні вузли); 1 (майже повна відповідь; поодинокі клітини або рідкісні невеликі групи ракових клітин); 2 (часткова відповідь; залишкові ракові клітини з явною регресією пухлини, але більше, ніж окремі клітини або рідкісні невеликі групи ракових клітин); і 3 (погана відповідь або її відсутність; обширний залишковий рак без явної регресії пухлини). Через вплив залишкових метастазів у вузли на виживаність рекомендується включати лімфатичні вузли до оцінки регресії.¹¹¹ Значні пули безклітинного муцину можуть бути присутніми після хіміопромінення, але їх не слід інтерпретувати як залишкову пухлину.

Роль сканування FDG-PET в оцінці відповіді на лікування

Прогностична значущість метаболічної відповіді після передопераційної терапії, що вимірюється зниженням стандартизованої величини поглинання 18-FDG (SUV) під час ПЕТ-сканування після лікування, оцінювалася в багатьох дослідженнях у пацієнтів з місцево поширеним раком стравоходу або EGJ.¹¹²⁻¹³⁷ У багатьох ретроспективних дослідженнях зниження FDG SUV на ПЕТ-скануванні після лікування було прогностичним фактором, який корелював з патологічною відповіддю та покращенням виживаності.¹¹²⁻¹²³ Однак граничні значення зниження SUV FDG у скануваннях до та після лікування та відсоткова зміна FDG SUV між скануваннями до та після лікування, які використовувалися для розрізнення тих, хто відповідає на метаболізм, від тих, хто не відповідає на лікування, значно відрізнялися між дослідженнями. У дослідженні Cerfolio et al., середня SUV раку стравоходу знизилася на 72% у пацієнтів, які мали повну патологічну відповідь, на 58% у пацієнтів, які мали часткову відповідь, і на 37% у пацієнтів, які мали мінімальну патологічну відповідь.¹¹⁶ У цьому дослідженні пацієнти, ймовірно, були з повною патологічною відповіддю, коли SUV зменшувалася більш ніж на 64% (P = .003) між скануваннями FDG-PET до та після лікування.

В аналогічному дослідженні Smith et al. повідомили, що пацієнти, у яких було зниження SUV >50%, мали перевагу в 12-місячній виживаності без ознак захворювання (DFS) над пацієнтами, у яких було зниження SUV <50% (93% проти 43 %, P=.025).¹¹⁷ Незалежно від використовуваних граничних значень, усі ці дослідження дійшли висновку, що FDG-PET прогнозує патологічні відповіді та виживаність пацієнтів з раком стравоходу, які проходять передопераційне лікування.

Прогностичне значення FDG-PET також було оцінено в проспективних дослідженнях.¹²⁴⁻¹²⁹ Однак багато таких проспективних досліджень мають обмеження через невеликий розмір вибірки, крім випробування MUNICON II, яке включало 110 пацієнтів з місцево поширеною аденокарциномою EGJ. У цьому дослідженні пацієнти з патологічною відповіддю визначалися як пацієнти зі зниженням SUV $\geq 35\%$ після передопераційної терапії. Після періоду спостереження в середньому 2,3 роки медіана загальної виживаності (ЗВ) не досягала значень пацієнтів з відповіддю на метаболізм, хоча медіана ЗВ була 25,8 місяців у пацієнтів без такої відповіді (P=.015). Медіана виживаності без подій (EFS) була 29,7 місяців і 14 місяців відповідно, у пацієнтів з відповіддю і без відповіді (P=.002). Значні показники ремісії (за даними гістології <10% залишкового раку) були відзначені у 58% пацієнтів з метаболічною відповіддю, але у 0% пацієнтів, які не відповідали. Це дослідження проспективно продемонструвало, що метаболічна відповідь, виміряна за допомогою FDG-PET, є прогнозом патологічної відповіді на передопераційну терапію. Додаткові дослідження повідомили аналогічні результати.

Результати дослідження фази II CALGB 8083 показали, що зміна режимів хіміотерапії під час передопераційної хіміопроменевої терапії на основі результатів сканування FDG-PET призвела до покращення показників pCR у 257 пацієнтів з резектабельною аденокарциномою стравоходу та EGJ.¹⁴¹ Пацієнтам виконали FGD-PET, а потім були рандомізовані на отримання однієї з двох схем індукційної хіміотерапії (модифікований FOLFOX6 або паклітаксел/карбоплатин). Пацієнти, які не відповідали на повторне сканування FDG-PET (зниження SUV на $\leq 35\%$), були переведені на альтернативний режим хіміотерапії під час хіміопроменевої терапії (50,4Gy/28 фракцій), в той час як пацієнти, з відповіддю на FDG-PET (зниження SUV >35%) продовжували той самий режим. Після середнього періоду спостереження 35,9 місяців 2-річна загальна виживаність (ЗВ) становила 52,4%, а медіана ЗВ становила 27,4 місяця.¹⁴² Це дослідження має значні обмеження, і остаточні результати ще не опубліковані в рецензованому журналі. Дані для pCR були доступні лише для 88 пацієнтів. Пацієнти з відповіддю на FDG - PET мали вищу частоту pCR ніж пацієнти без відповіді на FDG-PET, незалежно від того, чи була змінена індукційна хіміотерапія. Загальний результат з точки зору ЗВ був дуже поганим; дослідження фази III з кращою стратегією лікування може вирішити питання.

Навпаки, інші дослідження повідомили, що FDG-PET має обмежену корисність для оцінки відповіді на передопераційну терапію у пацієнтів з раком стравоходу, за винятком виявлення віддалених метастазів.^{130-137,143,144} Однак у багатьох з цих досліджень FDG-PET проводили або під час передопераційної терапії, або незабаром після завершення передопераційної терапії, що може відображати запальний ефект опромінення, який приховує специфічні для пухлини метаболічні зміни.^{135,145} ПТ та хіміопроменева терапія часто викликають місцеві запальні реакції в стравоході. Зазвичай відбувається поглинання FDG в цих запальних ураженнях, що призводить до хибно позитивних результатів ПЕТ-сканування. Таким чином, збільшення поглинання FDG через запалення, викликане опроміненням, обмежує використання FDG-PET для ранньої оцінки карциноми стравоходу.¹⁴⁵ Щоб зменшити частоту хибно позитивних результатів через запалення, настанови рекомендують використовувати FDG-PET/CT (бажано) або FDG-PET слід проводити щонайменше через 5-8 тижнів після завершення передопераційної терапії. Однак у настановах застерігається, що результати FDG-PET після

лікування не повинні використовуватися для відбору пацієнтів для операції, оскільки FDG-PET не може розрізнити мікроскопічні залишки хвороби.^{112,114,132}

Принципи тестування біомаркерів

В даний час молекулярне тестування на статус HER2, статус мікросателітної нестабільності (MSI), експресію запрограмованого ліганду смерті 1 (PD-L1) і злиття генів NTRK використовуються в клінічному лікуванні місцево поширеного, неоперабельного або метастатичного раку стравоходу та EGJ. Коли для тестування доступна обмежена тканина, послідовне тестування окремих біомаркерів або використання обмежених молекулярних діагностичних панелей може швидко вичерпати зразок. У цих сценаріях для ідентифікації ампліфікації HER2, злиття генів MSI та NTRK можна використовувати комплексне геномне профілювання за допомогою перевіреного аналізу секвенування наступного покоління (NGS), проведеного в середовищі, схваленому CLIA. Слід зазначити, що NGS має кілька властивих обмежень, і тому, коли це можливо, слід використовувати аналізи золотого стандарту (IHC/FISH/таргентна ПЛР).

Оцінка позитивності HER2

Надмірна експресія або ампліфікація гена або білка HER2 причетна до розвитку раку стравоходу та EGJ.¹⁴⁶ Однак, на відміну від раку молочної залози, прогностичне значення статусу HER2 при раку стравоходу та EGJ неясно. У деяких дослідженнях повідомлялося, що позитивність HER2 корелює з інвазією пухлини та метастазами в лімфатичні вузли і, таким чином вказує на поганий прогноз.^{147,148} Позитивність HER2 також, здається, пов'язана з нижчою виживаністю пацієнтів з SCC стравоходу.¹⁴⁹ Хоча необхідні додаткові дослідження, щоб оцінити прогностичну значущість статусу HER2 при раку стравоходу, додавання моноклональних антитіл HER2 до схем хіміотерапії є перспективним варіантом лікування пацієнтів з HER2-позитивним метастатичним захворюванням.

Повідомлені показники позитивності HER2 при раку стравоходу та EGJ широко варіюються (2%–45%)¹⁴⁷ і частіше спостерігаються при аденокарциномі стравоходу (15%–30%), ніж при ПКР (5%–13%).¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Крім того, повідомлялося, що позитивність HER2 вища у пацієнтів з аденокарциномою EGJ, ніж у пацієнтів з аденокарциномою шлунка.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Дослідження HER-EAGLE, яке вивчало рівень позитивності HER2 у великій багатонаціональній популяції за участі майже 5000 пацієнтів з аденокарциномами шлунка або EGJ, повідомили, що 14,2% зразків були HER2-позитивними.¹⁵⁵ Позитивність HER2 була значно вищою у чоловіків порівняно з жінками, при пухлинах EGJ порівняно з пухлинами шлунка та у підтипах кишкового порівняно з дифузними підтипами. У дослідженні ToGA, в якому оцінювали додавання трастузумабу до хіміотерапії у пацієнтів з HER2-позитивним поширеним EGJ або раком шлунка, показники HER2-позитивності становили 33% і 21% відповідно для пацієнтів з EGJ і раком шлунка.¹⁵⁶ Тому класифікація Рак шлунково-стравохідного відділу на основі гістологічного підтипу та локалізації первинної пухлини може мати значення для терапії.

Тест на HER2 рекомендується у пацієнтів з аденокарциномою стравоходу або EGJ під час встановлення діагнозу, якщо задокументовано або підозрюється метастатична хвороба. Відповідно до настанови CAP з тестування HER2 від Американського товариства клінічної патології (ASCP) та Американського товариства клінічної онкології (ASCO),¹⁵⁷ настанова NCCN рекомендує використовувати імуногістохімію (IHC) та, якщо необхідно, гібридизацію *in situ* (ISH) для оцінки статусу HER2 при раку стравоходу та раку EGJ. Секвенування наступного покоління (NGS) дає можливість одночасно оцінювати численні мутації, а також інші молекулярні події, такі як ампліфікація, делеція, злиття, тягар мутацій пухлини та статус MSI. Якщо для тестування доступна обмежена діагностична тканина, а пацієнт не може пройти

додаткові процедури, можна розглянути NGS замість послідовного тестування на окремі біомаркери. Слід зазначити, що NGS має кілька притаманних обмежень, і тому, коли це можливо, слід використовувати аналізи золотого стандарту (IHC/ISH). Імуногістохімія оцінює мембранне імунозабарвлення мембран пухлинних клітин, включаючи інтенсивність і ступінь фарбування та відсоток імунореактивних пухлинних клітин з оцінками від 0 (негативний) до 3+ (позитивний). У 2008 році Hofmann et al вдосконалили цю 4-рівневу систему для оцінки статусу HER2 при раку шлунка, використовуючи порогове значення $\geq 10\%$ імунореактивних пухлинних клітин для зразків після резекції.^{154,158} У наступному валідаційному дослідженні (n=447 проспективних діагностичних зразків раку шлунка) було виявлено, що ця система оцінки відтворюється різними патологами.¹⁵⁹ Тому експертна група рекомендує цю модифіковану систему оцінки HER2. Оцінка 0 (мембранна реактивність $< 10\%$ ракових клітин) або 1+ (непритомність). Ця модифікована система оцінки була відтворена різними патологами.¹⁵⁹ Тому експертна група рекомендувала цю модифіковану систему оцінки HER2. Оцінка 0 (мембранна реактивність у $< 10\%$ ракових клітин) або 1+ (слабка мембранна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин) вважається HER2-негативною. Оцінка 2+ (слабка або помірною мембранна реактивність в $\geq 10\%$ ракових клітин) вважається неоднозначною і повинна бути додатково досліджена за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) або інших методів ISH. Результати FISH/ISH виражаються як співвідношення між кількістю копій гена HER2 та кількістю центромер хромосоми 17 (CEP17) у ядрі, підрахованою щонайменше у 20 ракових клітинах (HER2:CEP17). В якості альтернативи результати FISH/ISH можуть бути наведені як середнє число копій HER2 на клітину. Випадки, які мають оцінку IGH 3+ (сильна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ ракових клітин) або оцінку IGH 2+ і позитивні FISH/ISH (співвідношення HER2:CEP17 ≥ 2 або середня кількість копій HER2 ≥ 6 сигналів/клітину) вважаються HER2 позитивними. Позитивні (3+) або негативні (0 або 1+) результати IGH HER2 не потребують подальшого тесту ISH. Для отримання додаткової інформації дивіться *Принципи патологічного огляду та тестування біомаркерів: Оцінка надмірної експресії або ампліфікації HER2 при раку стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання – таблиця 3 в алгоритмі.*

Оцінка статусу MSI та експресії PD-L1 (лиганд 1 запрограмованої гибелі клітин)

Оцінка статусу MSI та експресії PD-L1

У своєму першому схваленні FDA США схвалила пембролізумаб для другої лінії або подальше лікування неоперабельних або метастатичних солідних пухлин з високим рівнем MSI (MSI-H) або недостатньою репарацією невідповідності (dMMR).¹⁶⁰ Тому статус MSI-H/dMMR слід оцінювати у всіх пацієнтів з раком стравоходу та EGJ, якщо метастатична хвороба задокументована або підозрюється. Статус MMR оцінюють за допомогою IHC фарбування для вимірювання рівнів експресії білків, залучених до відновлення невідповідності ДНК (тобто, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).¹⁶¹ MSI оцінюють за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для вимірювання рівнів експресії генів мікросателітних маркерів (тобто BAT25, BAT26, MONO27, NR21, NR24).¹⁶² IHC білків MMR та ПЛР на статус MSI вимірюють різні біологічні функції, спричинені недостатньою функцією DDR (реакція на пошкодження ДНК). Тестування виконується на фіксованій у формаліні тканині з парафіном (FFPE), а результати інтерпретуються як MSI-H або dMMR відповідно до Настанови CAP DNA Mismatch Repair Biomarker Reporting Guidelines.¹⁶³ Пацієнти з пухлинами MSI-H або dMMR повинні бути направлені на консультацію до генетика для подальшої оцінки.

Крім того, пембролізумаб отримав схвалення FDA як варіант лікування другої лінії пухлин SCC стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за комбінованим позитивним балом (CPS) ≥ 10 , а

також як варіант лікування третьої або наступної лінії для лікування аденокарциноми EGJ з рівнями експресії PD-L1 за $CPS \geq 1$, як визначено схваленим FDA супровідним діагностичним тестом.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Супутній діагностичний тест є якісним ІНС аналізом з використанням антитіл проти PD-L1 для виявлення рівнів білка PD-L1 в пухлинній тканині FFPE. CPS визначається кількістю фарбованих клітин PD-L1 (тобто пухлинних клітин, лімфоцитів, макрофагів), поділену на загальну кількість оцінених життєздатних пухлинних клітин, помножену на 100. Тестування PD-L1 рекомендується для всіх пацієнтів з раком стравоходу або раком EGJ, якщо метастатична хвороба задокументована або підозрюється.

Біопсія рідин

Геномні зміни солідних ракових пухлин можна ідентифікувати шляхом оцінки циркулюючої пухлинної ДНК (ctDNA) в крові, отже, форма «рідинної біопсії».^{148,168} Рідина біопсія частіше використовується у пацієнтів з прогресуючим захворюванням для спостереження та лікування захворювання. Виявлення мутацій/змін у ДНК, що виділяється від карцином стравоходу та EGJ, може ідентифікувати цільові зміни або еволюцію клонів зі зміненими профілями відповіді на лікування. У дослідженні, в якому аналізувалися геномні зміни 55 пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунково-стравохідного відділу з використанням NGS, проведені на отриманій плазмі ctDNA, у 69% пацієнтів було ≥ 1 характеризується зміна, теоретично націлена на схвалений FDA засіб (за інструкцією або не за інструкцією).¹⁴⁸ Тому для деяких пацієнтів можна розглянути можливість тестування з використанням підтвердженого комплексного аналізу геномного профілю на основі NGS, проведеного в лабораторії, схваленій CLIA. Негативний результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він не виключає наявності пухлинних мутацій або ампліфікацій. Платформа для рідинної біопсії знаходиться на ранній стадії розвитку, тому необхідні додаткові дослідження, перш ніж її можна буде вважати стандартом лікування.

Хірургія

Хірургічне втручання є основним компонентом лікування локально-регіонарного раку стравоходу та раку EGJ. Удосконалення методів постановки стадій, відбору пацієнтів, післяопераційного догляду та хірургічного досвіду призвели до помітного зниження хірургічної захворюваності та смертності в останні роки. Крім того, рандомізовані дослідження показали, що передопераційна хіміопроменева¹⁶⁹ та періопераційна хіміотерапія¹⁷⁰ значно покращили виживаність пацієнтів з операбельним, локально-регіонарним поширеним раком стравоходу та EGJ.

Хірургічні підходи

Тип резекції стравоходу диктується локалізацією пухлини, а також доступним вибором каналу. Кілька оперативних методів є прийнятними для стравоходу у пацієнтів з операбельним раком стравоходу або EGJ.¹⁷¹ Нижче докладно описано два найпоширеніших хірургічних підходи, трансторакальна та трансхіатальна езофагектомія. У настанові NCCN наголошується, що езофагектомія завжди має виконуватися досвідченими хірургами у великих центрах.¹⁷²

Трансторакальна езофагектомія

Езофагектомія Айвора Льюїса (права торакотомія та лапаротомія)¹⁷³ і езофагектомія за методом МакКеуна (права торакотомія з подальшою лапаротомією та шийним анастомозом)¹⁷⁴ є двома стандартними варіантами трансторакальної езофагектомії. Езофагектомія за методом Айвора Льюїса, найбільш часто використовувана процедура трансторакальної езофагектомії, включає лапаротомію та правосторонню торакотомію з верхньогрудним стравохідно-

шлунковим анастомозом на рівні непарної вени або над нею.¹⁷³ Виконується мобілізація шлунка для використання в якості кондуїта та розтин черевних лівих шлункових лімфатичних вузлів, поділ лівої шлункової артерії та збереження шлунково-сальникової та правої шлункових артерій. Цей підхід можна використовувати для дистальних уражень грудної клітки, але проксимальний край стравоходу не підходить для пухлин середнього відділу стравоходу. Езофагектомія по МакКеуну з анастомозом у шийному відділі виконується аналогічним чином, але з тією перевагою, що її можна застосовувати при пухлинах у верхньому, середньому та нижньому грудному відділах стравоходу.

Трансхіатальна езофагектомія

Трансхіатальна езофагектомія (лапаротомія та шийний анастомоз) виконується за допомогою розрізів черевної порожнини та лівого шийного відділу.¹⁷⁵ Мобілізація шлунка для використання в якості каналу виконується, як при езофагектомії Айвора Льюїса. Цю процедуру завершують через черевний розріз, а шлунковий канал протягують через задній відділ середостіння і виводять назовні в шийному розрізі для накладання стравохідно-шлункового анастомозу. Цей підхід можна використовувати для уражень будь-якої локалізації в грудній клітці; проте трансхіатальне розсічення великих пухлин середнього відділу стравоходу, що прилягають до трахеї, є складним і може бути небезпечним. У проспективному дослідженні за участю 220 пацієнтів з аденокарциномою середнього та дистального відділів стравоходу або кардії шлунка трансхіатальна езофагектомія була пов'язана з нижчою післяопераційною захворюваністю, ніж трансторакальна езофагектомія з розширеною блоковою лімфаденектомією.¹⁷⁶ У великому популяційному дослідженні, яке оцінювало результати після трансторакальної та трансхіатальної езофагектомії, була показана перевага щодо ранньої виживаності після трансхіатальної езофагектомії. Однак довгострокова виживаність була подібною для двох хірургічних підходів.¹⁷⁷ Хоча довгострокові відмінності у виживаності не були продемонстровані, багато експертів вважають, що видалення нижніх лімфатичних вузлів, пов'язане з трансхіатальною езофагектомією, є менш ефективним онкологічним підходом. Однак трансхіатальна езофагектомія може бути пов'язана з покращенням якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. У дослідженні 111 пацієнтів з раком нижньої третини стравоходу або раку EGJ пацієнти, яким була проведена трансхіатальна езофагектомія, мали краще функціонування (функціональні здібності при різних ролях, таких як фізична активність і переконання в досягненні) через 6 місяців після операції ($P = 0,046$) і менше нудоти/блювання ($P=0,045$), задишки ($P= 0,029$) і запору ($P = 0,003$) через 12 місяців після операції, ніж у групі з трансторакальною операцією.¹⁷⁸ Однак це потрібно підтвердити у більших дослідженнях.

Трансторакальна або торакоабдомінальна езофагектомія

Ліва трансторакальна або торакоабдомінальна езофагектомія використовує суміжний розріз черевної порожнини і лівосторонньої грудної клітки через восьме міжребер'я.¹⁷⁹ Мобілізація шлунка для використання в якості каналу виконується, як описано раніше, а езофагектомія виконується через ліву торакотомію. Стравохідно-шлунковий анастомоз виконується в лівій частині грудної клітки, як правило, трохи вище нижньої легеневої вени, хоча його можна виконати і вище, якщо канал проходить під дугою аорти. Цей підхід можна використовувати при ураженнях дистального відділу стравоходу, особливо при об'ємних пухлинах.¹⁷⁹

Малоінвазивна езофагектомія

Стратегії малоінвазивної езофагектомії (МІЕ) включають малоінвазивну езофагектомію Айвора Льюїса (лапароскопія та обмежена правостороння торакотомія) та мінімально інвазивну стравохідну езофагектомію МакКеуна (правостороння торакоскопія, обмежена

лапароскопія та шийний анастомоз). Стратегії МІЕ можуть бути пов'язані зі зниженням операційної смертності, коротшим часом відновлення та збільшенням тривалості життя. У багатоцентровому дослідженні фази II за участю 104 пацієнтів захворюванням високого ступеня злоякісності або з раком стравоходу середнього та дистального відділів стравоходу стратегія МІЕ Айвора Льюїса виявилася безпечною та здійсненою, що продемонстровано низькою періопераційною смертністю (2,1%) та хорошими результатами онкологічних показників.¹⁸⁰

Інше дослідження МІЕ (переважно з використанням торакоскопичної мобілізації) за участю 222 пацієнтів повідомило про рівень смертності лише 1,4% і середній термін перебування в стаціонарі лише 7 днів, що значно менше, ніж при більшості відкритих процедур.¹⁸¹ Однак важливо зазначити, що 62 % пацієнтів у цьому дослідженні мали ранню стадію захворювання. У систематичному огляді та мета-аналізі досліджень, які повідомляли про довгострокові результати, у пацієнтів після МІЕ була на 18% нижча 5-річна смертність від усіх причин в порівнянні з відкритою езофагектомією.¹⁸² У багатоцентровому рандомізованому дослідженні 115 пацієнтів з раком стравоходу або EGJ, пацієнти, які отримували процедури МІЕ, мали значно нижчі показники легеневої інфекції, ніж ті, хто отримував відкриту процедуру.¹⁸³ Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що гібридний підхід МІЕ, в якому хірурги поєднували лапароскопічний шлях доступу до черевної порожнини з відкритою торакотомією, призвів до меншої частоти післяопераційних ускладнень.¹⁸⁴ Проте статистично значущих відмінностей ні в 3-річній ЗВ, ні в DFS не спостерігалось. Ретроспективний аналіз 551 пацієнта показав, що у пацієнтів, які отримували МІЕ (n=145), значно покращилися показники DFS та ЗВ у порівнянні з пацієнтами, які отримали відкриту езофагектомію (n= 406; 3-річна частота DFS, 81,7 проти 69,3%, P = 0,021; 3-річний показник ЗВ, 89,9 проти 79,2%, P = 0,007).¹⁸⁵ Відкрита езофагектомія може бути кращою порівняно з МІЕ для деяких пацієнтів з попередніми операціями на черевній порожнині, великими та/або об'ємними пухлинами, можливо непридатними для використання шлунковим каналом та труднощами з лімфодисекцією. Незважаючи на те, що МІЕ є варіантом лікування пацієнтів з раком стравоходу, що розвивається, доцільно замінити інвазивні відкриті процедури на МІЕ, коли це можливо, особливо у пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі значними супутніми захворюваннями.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

Роботизована МІЕ – це нова техніка, яка пропонує реалістичне тривимірне (3D) зображення, що полегшує розтин у вузькому робочому середовищі; однак вона дорога і зазвичай вимагає більшого часу роботи.¹⁸⁹ Безпека та здійсненність роботизованої МІЕ в порівнянні зі звичайною МІЕ була проаналізована в систематичному огляді та мета-аналізі, у якому повідомлялося про подібні показники резекції R0, 30- та 90- добова смертність, післяопераційні ускладнення та тривалість перебування в стаціонарі між двома методами.¹⁸⁹ У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 112 пацієнтів роботизована МІЕ була пов'язана з меншим відсотком післяопераційних та серцево-легеневих ускладнень, полегшенням болю, покращенням функціонального відновлення та кращу післяопераційну якість життя порівняно з відкритою езофагектомією.¹⁹⁰ Онкологічні результати були порівнянними при середньому спостереженні протягом 40 місяців. В іншому проспективному дослідженні за участю 106 пацієнтів також повідомлялося про меншу інтенсивність післяопераційного болю та зменшення легневих та інфекційних ускладнень у пацієнтів, які отримували інфаркт міокарда з використанням роботизації, порівняно з відкритою езофагектомією у пацієнтів з раком стравоходу.

Анастомоз і вибір каналу

Обговорюються оптимальні розташування анастомозу. Потенційні переваги шийного анастомозу включають більш широку резекцію стравоходу, можливість уникнути торакотомії, менш виражені симптоми рефлюксу та менш важкі ускладнення, пов'язані з нездатністю анастомозу. Переваги грудного анастомозу можуть включати меншу частоту нездатності анастомозу, меншу частоту стриктур та меншу частоту повторного ураження лівого нерва. У проспективному рандомізованому дослідженні шийні та грудні анастомози після резекції стравоходу були однаково безпечними при виконанні стандартизованим способом¹⁹². Більшість хірургів віддають перевагу шлунковому каналу для реконструкції стравоходу.¹⁹³ Інтерпозиція товстої кишки зазвичай призначена для пацієнтів, які перенесли попередню операцію, або інші процедури, які могли призвести до деваскуляризації шлунка.¹⁹⁴

Принципи хірургії

Усі пацієнти повинні бути обстежені, щоб визначити, чи вони підходять з медичної точки зору, щоб перенести загальну анестезію та велику абдомінальну та/або торакальну операцію.¹⁹⁵ Перед хірургічним втручанням необхідно визначити клінічну стадію для оцінки резектабельності за допомогою КТ грудної клітки та черевної порожнини, тотальну FDG-PET (бажано інтегроване сканування FDG-PET/КТ) та EUS.⁴⁹ Езофагектомію слід розглядати у всіх відповідних пацієнтів з резектабельним раком стравоходу (>5 см від перснеглоткового м'яза). Рак шії або шийно-грудного відділу стравоходу <5 см від перснеглоткового м'яза слід лікувати за допомогою радикальної хіміопроменевої терапії. Пацієнтам із значною дисфагією та/або втратою маси перед або під час індукційної терапії слід розглянути питання про ентеральне харчування. Зонд для харчування для єюностомії є кращим, ніж гастростомічний зонд для передопераційного харчування, оскільки розміщення гастростомічного зонда може порушити цілісність шлункового каналу для реконструкції.

Тип пухлини за класифікацією Зіверта слід оцінювати у всіх пацієнтів з аденокарциномами, що залучають EGJ. Хірургічні підходи до пухлин за класифікацією Зіверта I та II типу подібні до описаних вище. Пухлини за класифікацією Зіверта III типу вважаються раком шлунка, і хірургічний підхід до цих пухлин описаний у настанові NCCN Guidelines for Gastric Cancer.^{73,196,197} У деяких випадках може знадобитися додаткова резекція стравоходу для отримання адекватних хірургічних країв. Лапароскопія може бути корисною у деяких пацієнтів для виявлення рентгенологічно прихованого метастатичного захворювання, особливо у пацієнтів з пухлинами типу II та III за класифікацією Зіверта.¹⁹⁸ Позитивна цитологія очеревини за відсутності видимих перитонеальних метастазів пов'язана з поганим прогнозом у пацієнтів з аденокарциномою EGJ.¹⁹⁹ Пацієнтам з поширеними пухлинами або пухлинами з позитивними вузлами слід розглянути можливість лапароскопічного визначення стадії з промиванням очеревини.

Дисекція лімфатичних вузлів (лімфаденектомія) може бути виконана за стандартною або розширеною (en-bloc) технікою. Було показано, що кількість видалених лімфатичних вузлів є незалежним предиктором виживаності після езофагектомії.^{200,201} У ретроспективному аналізі 4882 пацієнтів у базі даних SEER пацієнти з діагнозом інвазивного раку стравоходу, які мали ≥ 12 обстежених лімфатичних вузлів, значно знизили смертність порівняно з іншими, тим, у кого було обстежено від 0 до 11 лімфатичних вузлів; пацієнти, у яких було обстежено ≥ 30 лімфатичних вузлів, мали найнижчу смертність серед будь-якої групи.²⁰² Звіт з бази даних WECC, в якому проаналізовано 4627 пацієнтів, яким була проведена езофагектомія без передопераційної терапії, припускає, що більший обсяг лімфаденектомії був пов'язаний зі збільшенням виживаності всіх пацієнтів з раковими пухлинами з позитивними раковими вузлами.²⁰¹ За даними цього дослідження оптимальна лімфаденектомія при раку з позитивними

вузлами була 10 вузлів для pT1, 15 вузлів для pT2 і від 29 до 50 вузлів для pT3/T4. Таким чином, настанова NCCN рекомендує проводити ретельний розтин вузлів для виявлення всіх лімфатичних вузлів з щонайменше 15 лімфатичними вузлами, поданими для патологічної оцінки, та відповідного визначення стадії у пацієнтів, яким проведена езофагектомія без передопераційної хіміопроменевої терапії. Оптимальна кількість вузлів, які підлягають видаленню та дослідженню після передопераційної хіміопроменевої терапії, невідома, хоча нещодавно дослідження Guo et al показало, що резекція від 13 до 29 вузлів була пов'язана з покращенням виживаності без прогресування) та загальної виживаності пацієнтів з місцево поширеним ПКР стравоходу, яким проведена передопераційна хіміопроменева терапія.²⁰³ Однак важливо зазначити, що широка лімфаденектомія (>29 вузлів), схоже, не корелювала зі збільшенням виживаності цих пацієнтів.^{203,204} Нещодавно опублікований мета-аналіз продемонстрував користь для виживаності при збільшенні кількості лімфатичних вузлів після езофагектомії незалежно від того, чи отримували пацієнти передопераційну терапію.²⁰⁵ Тому настанова NCCN також рекомендувала резекцію принаймні 15 лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком стравоходу, які отримували передопераційну терапію.

Пацієнтів з пухлинами T1s або T1 а можна лікувати ендоскопічними методами (див. нижче). Пацієнти з позитивними глибокими краями після ER або з пухлинами з інвазією в підслизову оболонку (T1b) або глибше, можна лікувати езофагектомією. Пацієнти з пухлинами T1–T3 вважаються потенційно операбельними, навіть за наявності метастазів у регіонарні вузли, хоча пацієнти з об'ємними пухлинами та/або ураженням декількох вузлів мають погану загальну виживаність. Пухлини T4a з ураженням перикарда, плеври або діафрагми можуть бути операбельними; однак пухлини T4a з віддаленими метастазами, включаючи ураження нерегіонарних лімфатичних вузлів, пухлини EGJ з ураженням надключичних лімфатичних вузлів, і пухлини T4b з ураженням серця, магістральних судин, трахеї або суміжних органів, включаючи печінку, підшлункову залозу, легені та селезінку вважається неоперабельними. Хірургічне втручання зазвичай виконується з метою лікування, але може бути включено як компонент паліативної допомоги при дисфагії або нориці. Однак паліативних резекцій слід уникати, коли це можливо, у пацієнтів з явно неоперабельним або поширеним раком з супутніми захворюваннями, включаючи тяжкі серцеві або легеневі захворювання. Таким пацієнтам можуть бути корисні неінвазивні паліативні втручання. Паліативну езофагектомію можна також розглядати у пацієнтів з раком шийки стравоходу, у яких після радикальної хіміопроменевої терапії розвивається локалізований операбельний рецидив або стриктура, що не піддається лікуванню, якщо немає системного рецидиву.²⁰⁶

Ендоскопічні методи терапії

Ендоскопічні методи терапії, включаючи ER (ендоскопічну резекцію слизової оболонки (EMR) або ендоскопічну абляцію в межах підслизового шару (ESD)) та ендоскопічну абляцію (кріоабляцію або радіочастотну абляцію (RFA)), використовувалися в якості альтернативи хірургічному втручанню для лікування ранніх стадій раку стравоходу та EGJ, з набагато меншою захворюваністю, пов'язаною з лікуванням, ніж хірургічна резекція. Кілька ретроспективних досліджень продемонстрували, що процедури ER та ендоскопічної абляції є ефективними варіантами лікування для окремих пацієнтів зі стравоходом Барретта та ранньою стадією раку стравоходу або раком EGJ.²⁰⁷⁻²¹⁰ В аналізі бази даних SEER 1458 пацієнтів з раком стравоходу T1N0 показники загальної виживаності були подібні показникам після хірургічного лікування або ендоскопічної терапії (EMR, RFA, кріоабляції або фотодинамічної терапії (PDT)). Однак серед пацієнтів, які отримували ендоскопічну терапію, покращилася виживаність при раку та знизилася захворюваність, що підтримує використання ендоскопічної терапії в якості ефективного варіанту лікування пацієнтів з ранньою стадією захворювання.²⁰⁹

EMR широко використовується для лікування раннього ПКР стравоходу в Японії та набуває визнання в західних країнах для лікування стравоходу Барретта та поверхневих аденокарцином.²¹¹⁻²¹⁴ Було показано, що радикальне видалення стравоходу Барретта EMR (СВЕ-EMR) було високо ефективним довготривалим варіантом лікування пацієнтів зі стравоходом Барретта та HGD.²¹⁵⁻²¹⁹ ESD також визнано безпечною та ефективною процедурою для пацієнтів з ранньою стадією раку стравоходу та EGJ, що призводить до високої частоти резекції блоком та нижчої частоти серйозних ускладнень.²²⁰⁻²²³ Ретроспективні дослідження показали значно кращу частоту резекції блоком і частоту локальних рецидивів при ESD, ніж при EMR у пацієнтів з ранньою стадією SCC стравоходу.^{224,225}

RFA самостійно або в комбінації з ER є ефективним варіантом лікування для повної ерадикації залишкової дисплазії або стравоходу Барретта.^{90,94,207,208,226-229}

Також повідомлялося, що ендоскопічна кріоабляція є безпечною та добре переносимою пацієнтами з стравоходом Барретта та раком стравоходу на ранніх стадіях.^{230,231} PDT з порфімером натрію або 5-амінолевулінова кислота дала чудові довгострокові результати у пацієнтів зі стравоходом Барретта та HGD.²³²⁻²³⁴ Однак використання PDT в якості ендоскопічної терапії раку стравоходу втрачає популярність через можливість довгострокових ускладнень.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою порфімер натрію в Україні не зареєстровано.

Принципи ендоскопії

Ендоскопія стала важливим інструментом діагностики, визначення стадії, лікування та спостереження за пацієнтами з раком стравоходу та EGJ. Більшість ендоскопічних процедур виконуються за допомогою знеболення зі збереженням свідомості або контрольованої анестезії, яку надають ендоскопіст, медсестра, медсестра-анестезіолог або анестезіолог. Деяким пацієнтам, які мають ризик аспірації під час ендоскопії, може знадобитися загальна анестезія. Ендоскопічні процедури найкраще проводити в центрах з досвідченими лікарями.

Діагностика

Діагностичні ендоскопічні процедури проводяться для визначення наявності та локалізації неоплазії стравоходу та для біопсії підозрілих уражень. Локалізація пухлини відносно зубів і EGJ, довжина пухлини, ступінь обструкції та ступінь периферичного ураження слід ретельно реєструвати, щоб допомогти в плануванні лікування. Довжина пухлини була визначена як незалежний предиктор довгострокової виживаності пацієнтів з аденокарциномою стравоходу з покращеними показниками 5-річної виживаності пацієнтів з довжиною пухлини ≤ 2 см порівняно з пацієнтами з довжиною пухлини > 2 см.²³⁵ Ендоскопічна візуалізація з високою роздільною здатністю та вузькосмугова візуалізація може використовуватися для покращення візуалізації під час ендоскопії з покращеним виявленням уражень в стравоході та шлунку.²³⁶⁻²³⁸ Кілька зразків біопсії з використанням стандартного розміру ендоскопічних щипців надають достатній матеріал для гістологічної інтерпретації.¹⁰⁹ Цитологічні зіскрібки або змиви рідко є достатніми для початкової діагностики, але можуть бути корисними для підтвердження стійкого захворювання після лікування.

ER вогнищевих вузлів слід виконувати на ранніх стадіях захворювання, щоб отримати точну інформацію про глибину інвазії, ступінь диференціювання та наявність LVI.²³⁹⁻²⁴¹ Глибина інвазії пухлини, ознаки LVI та статус країв резекції були визначені як найсильніші предиктори ЗВ.²⁴²⁻²⁴⁴ ER може бути повністю терапевтичною, коли вогнище повністю видалено, а гістопатологічна оцінка демонструє розширення не глибше поверхневої підслизової оболонки

та негативні глибокі краї. Однак пацієнти з низькодиференційованими пухлинами, глибокою інвазією підслизової оболонки та/або LVI мають значно більший ризик ураження лімфатичних вузлів.^{242,245,246}

Стадіювання

УЗД слід проводити перед будь-яким лікуванням, щоб отримати докази глибини пухлинної інвазії (T), наявності аномальних або збільшених лімфатичних вузлів, які можуть бути прихованим раком (N), а також ознак віддалених метастазів, таких як ураження в навколишніх органах (M).^{51,52} Медіастинальні та перигастральні лімфатичні вузли легко ідентифікуються за допомогою УЗД, а виявлення збільшених, гіпоехогенних (темних), гомогенних, добре обмежених і округлих структур у цих областях вказує на наявність злоякісних або запальних лімфатичних вузлів. Точність цього діагнозу значно підвищується завдяки поєднанню ознак, але також може бути підтверджена за допомогою FNA біопсії для цитологічної оцінки. FNA підозрілих лімфатичних вузлів слід виконувати без проходження ділянки первинної пухлини або магістральних кровоносних судин. Обструкція пухлин може збільшити ризик перфорації під час проведення УЗД для визначення стадії. Використання датчиків для EUS або міні-зондів може дозволити визначення стадії з меншим ризиком перфорації. У деяких випадках може бути доцільним розширення злоякісної стриктури для завершення стадії, але існує підвищений ризик перфорації після розширення.

ER рекомендується для невеликих уражень вузлів (≤ 2 см), оскільки надає точнішу інформацію про глибину інвазії, ніж EUS.^{55,56} Рішення продовжити подальше лікування, наприклад абляцію або хірургічну резекцію, або вважати ER повністю терапевтичною процедурою буде залежати від остаточної патологічної оцінки зразка ER.

Лікування

Метою ендоскопічної терапії є повне видалення або викорінення захворювання на ранній стадії та стравоходу Барретта. Ендоскопічна терапія є кращою для пацієнтів з раком на ранній стадії через ризик розвитку метастазів у лімфатичні вузли, місцевий або віддалений рецидив та смерть від раку стравоходу після ендоскопічної терапії є відносно низьким.^{247,248} Проте, хірург з пацієнтом повинен провести ретельне та детальне обговорення щодо порівняльного ризику видалення стравоходу та можливого супутнього захворювання вузлів, особливо у випадках з більшими пухлинами або більш глибокою інвазією.

Ранні стадії захворювання (тобто pTis, pT1a, виділення поверхневої пухлини pT1b без LVI) і дисплазії високого ступеня злоякісності (HGD) можна ефективно лікувати за допомогою ER та/або абляції.^{243,247-251} Повна характеристика з оцінкою наявності вузлів, латерального поширення, мультифокального захворювання та метастазування в лімфатичні вузли важливе для прийняття рішень щодо ендоскопічної терапії за допомогою абляційних методів та/або ER.^{90,231,234,252} Ділянки вузлуватості або виразок повинні бути видалені. Повністю плоскі невеликі ураження (≤ 2 см) плоскоклітинної пухлини *in situ* (Tis) або HGD, а також стравоходу Барретта, асоційованою з плоскою HGD, слід лікувати за допомогою ER, оскільки це забезпечує більш точну гістологічну оцінку.⁵⁶ Аблятивну терапію залишкового стравоходу Барретта слід проводити після ER.²¹⁰ Більші плоскі ураження (> 2 см) також можна ефективно лікувати за допомогою ER, але це пов'язано з більшим ризиком ускладнень.^{227,253} Такі ураження можна ефективно лікувати лише за допомогою абляції; однак є обмежені дані щодо лікування плоскоклітинної дисплазії високого ступеня злоякісності (HGD) лише шляхом абляції.^{90,207,208,210,231,253}

Ендоскопічна терапія також відіграє роль у паліативній допомозі. Розширення стравоходу можна виконувати з використанням розширюючих балонів або бужів для тимчасового

полегшення від обструкції пухлинною або стриктури. Однак слід бути обережними, щоб уникнути надмірного розширення, оскільки це може призвести до перфорації. Довгострокове полегшення від дисфагії можна досягти за допомогою ендоскопічної абляції пухлини, ФДТ та кріоабляції або ендоскопічного розміщення металевих стентів, що саморозширюються (SEMS).²⁵⁴ Довгострокове полегшення анорексії, дисфагії або недоїдання може бути досягнуто за допомогою ендоскопічного розміщення гастростомічного або єюностомічного зонда під контролем рентгенографії. Однак перед езофагектомією слід уникати встановлення гастростомічного зонда для годування, оскільки це може порушити судинну мережу шлунка та заважати використанню шлунка як каналу.

Спостереження

Ендоскопічне спостереження після лікування раку стравоходу та раку EGJ вимагає ретельної уваги до деталей щодо змін поверхні слизової оболонки та множинних біопсій будь-яких аномалій, що візуалізуються. EUS має високу чутливість для виявлення рецидиву захворювання.^{255,256} EUS-FNA слід виконувати, якщо на знімках поперечного зрізу видно підозрілі лімфатичні вузли або ділянки потовщення стінки. Слід зазначити, що після хіміотерапії або ПТ дослідження EUS мають знижену здатність точно визначити поточну стадію захворювання.²⁵⁷ Аналогічно, біопсія може не точно виявити наявність залишкової хвороби після хіміотерапії або ПТ.²⁵⁸ Розгляньте можливість відкладення оцінки ендоскопії з біопсією до ≥ 6 тижнів після завершення передопераційної терапії у пацієнтів, у яких розглядається можливість уникнення хірургічного втручання.

Ендоскопічне спостереження має включати пошук наявності стравоходу Барретта та чотириквADRантну біопсію для виявлення залишкової або рецидивуючої дисплазії. Слід розглянути можливість видалення залишкових або рецидивуючих HGD і LGD за допомогою RFA або кріоабляції. Абляція недиспластичного стравоходу Барретта не рекомендується. Ендоскопічне спостереження після завершення ER або абляції на ранній стадії захворювання повинно продовжуватися після завершення лікування. Рекомендується проводити біопсію неосквАмозної слизової оболонки навіть за відсутності аномалій слизової оболонки, оскільки дисплазія іноді може бути під плоскклітинною слизовою оболонкою.

Променева терапія

У кількох історичних серіях повідомлялося про результати використання тільки ПТ для лікування пацієнтів з раком стравоходу з несприятливими ознаками, наприклад, пацієнтів з пухлинами cT4 або тих, хто не придатний для хірургічного втручання.²⁵⁹⁻²⁶¹ Загалом, 5-річна виживаність пацієнтів, які отримували лікування стандартними дозами лише ПТ, складала від 0% до 10%.²⁵⁹⁻²⁶¹ Shi та інші повідомили про 33% 5-річну виживаність при застосуванні пізнього прискореного фракціонування до загальної дози 68,4 Гр.²⁶² Однак у випробуванні RTOG 85-01 всі пацієнти в групі лише ПТ, які отримували 64 Гр по 2 Гр на день за допомогою традиційних методів, померли від раку протягом 3 років.²⁶³ В умовах ад'ювантної терапії рандомізовані дослідження не продемонстрували переваги у виживаності в доопераційному або післяопераційному періоді.²⁶⁴⁻²⁶⁶ Метааналіз, проведений Спільною групою з лікування раку стравоходу не продемонстрував чітких доказів переваги у виживаності передопераційної ПТ.²⁶⁷ Тому експертна група рекомендує, щоб самостійна ПТ була зарезервована для паліативної підтримки полегшення або для пацієнтів, які за медичними показаннями не можуть отримувати хіміотерапію.

Брахітерапія також є паліативним методом і забезпечує частоту локального контролю від 25% до 35% і середній час виживаності приблизно 5 місяців. У рандомізованому дослідженні Sur et al повідомили про відсутність значної різниці в локальному контролі або виживаності при

брахітерапії з високими дозами порівняно із зовнішньою променевою RT (EBRT).²⁶⁸ У дослідженні RTOG 92-07 75 пацієнтів отримували комбіновану схему метод RTOG 85-01. (фторурацил і цисплатин з 50 Гр EBRT) з подальшим внутрішньопросвітним посиленням.²⁶⁹ Частота локальних невдач становила 27%, а частота гострої токсичності становила 58% (ступінь 3), 26% (ступінь 4) і 8% (ступінь 5). Сумарна захворюваність стравохідної фістули, пов'язаної з лікуванням, становила 18% на рік, а загальна – 14%. Тому додаткова користь від додавання внутрішньопросвітної брахітерапії до ПТ або комбінованої терапії, хоча й є розумною, залишається неясною. Альтернативні методи ПТ, такі як сенсibilізатори гіпоксичних клітин та гіперфракціонування, також не призвели до явної переваги у виживаності пацієнтів з раком стравоходу або EGJ. Досвід інтраопераційної ПТ в якості альтернативи EBRT при раку стравоходу обмежений.²⁷⁰

Модульовану за інтенсивністю ПТ (IMRT) також досліджували у пацієнтів з раком стравоходу.²⁷¹⁻²⁷⁴ Ретроспективні дослідження, що порівнювали 3D конформну ПТ (3D-CRT) з IMRT у пацієнтів з раком стравоходу, як правило, показали кращу відповідність дози та однорідність, а також зниження дози ПТ, що надходить у легені та серце при IMRT.^{271,272} Крім того, Roeder et al повідомили, що IMRT з одночасною хіміотерапією при остаточному лікуванні раку стравоходу є можливою і дає хороші результати з прийнятною токсичністю та низькими побічними ефектами для шкіри, легенів, і серця.²⁷⁴ Дослідження II фази післяопераційної IMRT з одночасною хіміотерапією з приводу SCC з позитивними лімфовузлами ПКР стравоходу також показало, що цей режим є безпечним та ефективним з частотою 1-річної ЗВ та захворювання без прогресування відповідно 91,2% та 80,4%, а також контрольованою токсичністю.²⁷⁵ Очікуються результати дослідження фази III застосування цієї схеми.

Новим методом ПТ, який може запропонувати подальше збереження нормальних тканин, є протонно-променева терапія (PBT). Протони мають мінімальну вихідну дозу за межі цільового об'єму, що обмежує вплив радіації на сусідні органи.^{276,277} Тому використання PBT може покращити терапевтичне співвідношення за рахунок обмеження токсичність на серце та легені при одночасній доставці високих доз опромінення в цільову область.²⁷⁷⁻²⁷⁹ Пряме порівняння між IMRT, 3D-CRT і PBT у 10 пацієнтів з раком стравоходу показало, що PBT значно знижує дози опромінення на різні об'єми серця та легенів.²⁸⁰ Крім того, було показано, що PBT стабільно краще IMRT у зниженні середніх доз опромінення серця/легень, особливо коли певні параметри, такі як розташування пучка променя та вага, були оптимізовані для покращення збереження нормальної тканини.²⁷⁶

У дослідженні фази IIb, у якому 145 пацієнтів були рандомізовані для отримання IMRT або PBT, повідомлялося, що PBT знижувала ризик і тяжкість несприятливих явищ, зберігаючи при цьому аналогічні показники 3-річної захворюваності без прогресування захворювання PFS (50,8% для IMRT і 51,2% для PBT) і 3-річної загальної виживаності (44,5% для обох).²⁸¹ PBT також асоціюється з нижчими показниками післяопераційних ускладнень, включаючи ускладнення з боку легенів, серця, шлунково-кишкового тракту та ран, а також скороченням тривалості перебування в стаціонарі.^{282,283} Однак дані щодо PBT є ранніми та розширюються. Тому настанова NCCN рекомендує лікувати пацієнтів з раком стравоходу PBT в рамках клінічного дослідження. Поточне дослідження фази III, яке порівнює PBT з фотонною терапією пацієнтів з раком стравоходу, наразі набирає пацієнтів (Ідентифікатор клінічного випробування: NCT03801876).

Протонно-променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMPT), також названа скануванням олівцевим променем, є новішим технологічним прогресом, в якому магніти використовуються для спрямування протонного променя до цільового об'єму.²⁸³ Дослідження клініки Мейо показало значне покращення збереження легенів, серця, нирок, печінки та тонкої кишки за допомогою IMPT порівняно з IMRT у пацієнтів з дистальним раком стравоходу.²⁸³ Крім того, дослідження, що порівнювало IMPT із звичайною PBT у пацієнтів з дистальним раком

стравоходу або EGJ, виявило, що ІМРТ асоціювалася зі значним зниженням середньої дози ПТ для серця та печінки.²⁸⁴ Однак докази, що підтверджують використання ІМРТ, наразі обмежені дозиметричними порівняннями. Потрібні клінічні результати ІМРТ при раку стравоходу, і проспективна оцінка триває.

Принципи променевої терапії

Загальні настанови

ПТ (передопераційна, післяопераційна або паліативна) може бути невід'ємною частиною лікування раку стравоходу та EGJ. Загалом, пухлини Зіверт типу I і II слід лікувати за рекомендаціями настанов з ПТ, що застосовні при раку стравоходу та EGJ. Пухлини Зіверт типу III, як правило, більш належним чином лікуються за рекомендаціями з ПТ, застосовні для лікування раку шлунка (див. настанову NCCN з раку шлунка). Ці рекомендації можуть бути модифіковані залежно від локалізації основної маси пухлини. Комісія рекомендує залучити мультидисциплінарну команду, яка має включати медичних, променевих та хірургічних онкологів; рентгенологів; гастроентерологів і патологоанатомів для визначення оптимальних рекомендацій щодо лікування. Всю доступну інформацію з діагностичних досліджень перед лікуванням (EUS, звіти ендоскопії та FDG-PET або FDG-PET/CT сканування) слід переглянути мультидисциплінарною командою та використати для визначення цільового об'єму та меж поля перед моделюванням. Для покращення клінічного націлювання можна належним чином використовувати візуальні підказки.

Для передопераційної ПТ комісія рекомендує діапазон доз від 41,4 до 50,4 Гр. Рекомендований діапазон доз для післяопераційної променевої терапії становить від 45 до 50,4 Гр. Нехірургічні кандидати повинні отримувати дози ПТ від 50 до 50,4 Гр, оскільки нижчі дози можуть бути недостатніми. Крім того, більш високі дози (60–66 Гр) можуть бути відповідними для пухлин шийного відділу стравоходу, коли хірургічне втручання не планується²⁸⁵. Однак немає даних рандомізованих досліджень, що підтверджують додаткову користь цього діапазону вищих доз.²⁸⁶ Всі дози ПТ повинні доставлятися фракціями від 1,8 до 2 Гр на добу. Оптимальним є лікування пацієнтів у положенні лежачи на спині, оскільки це положення, як правило, є більш стабільним та відтворюваним.

Моделювання та планування лікування

Слід використовувати КТ моделювання та планування конформного лікування. Коли це клінічно доцільно для КТ-симуляції можна використовувати внутрішньовенний та/або пероральний контраст, щоб допомогти у локалізації мішені. Для відтворюваності настійно рекомендується використовувати іммобілізаційний пристрій. Дихальні рухи можуть бути особливо важливими при дистальних ураженнях стравоходу та EGJ. Коли використовується планування 4D-КТ або інші методи управління рухами, поля можуть бути змінені для врахування спостережуваного дихального руху, а також можуть бути зменшені, якщо це виправдано. Дані 4D-КТ також можна використовувати для створення внутрішнього цільового об'єму (ITV), з якого можна зробити наступні розширення клінічного цільового об'єму (CTV) та планового цільового об'єму (PTV). У невеликому дослідженні, в якому брали участь 15 пацієнтів з карциномою стравоходу, оцінювали використання 4D-PET/CT для визначення PTV.²⁸⁷ Аналіз накладання продемонстрував, що приблизно 20% PTV, окресленого за допомогою 4D-PET/CT, не включено до PTV, окресленого 4D-КТ. Це може призвести до недостатнього охоплення цільового об'єму та потенційного геометричного промаху при використанні 4D-КТ. Однак потенційну цінність 4D-ПЕТ/КТ для визначення меж PTV необхідно підтвердити в більш масштабних рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з раком стравоходу та EGJ.

IMRT або PBT можуть використовуватися в клінічних умовах, де потрібне зниження дози на органи, що піддаються ризику, і їх неможливо досягти за допомогою 3D-методів.^{271,272} Цільові об'єми повинні бути ретельно визначені та враховані при розробці планів IMRT. При розробці IMRT для органів, що піддаються ризику, таких як легені, слід звертати увагу на об'єм, що отримує від низьких до помірних доз, а також на об'єм, який отримує високі дози. Крім того, неуражений шлунок, який може бути використаний для майбутньої реконструкції, також слід уберегти від високих доз. Слід також враховувати невизначеність, пов'язану зі змінами наповнення шлунка та дихальними рухами. Пацієнтів слід проінструктувати щодо уникнення вживання важкої їжі за 3 години до моделювання та лікування.

Загальний об'єм пухлини (GTV) повинен включати первинну пухлину та уражені регіонарні лімфатичні вузли, які виявлені діагностичними дослідженнями перед лікуванням, як описано вище. CTV включає зони ризику мікроскопічного захворювання і визначається як первинна пухлина плюс розширення на 3-4 см у верхній і нижній частині та радіальне розширення на 1 см.²⁸⁸ Вузлова CTV включає розширення на 0,5-1,5 см від вузлового GTV. CTV також має включати охоплення вибірних вузлових областей, таких як черевна вісь; однак це рішення залежить від локалізації первинної пухлини. PTV має включати CTV плюс запас розширення від 0,5 до 1 см.

Нормальна переносимість тканин і обмеження доз

Планування лікування має важливе значення для зменшення непотрібних доз ПТ для органів з групи ризику (печінка, нирки, спинний мозок, серце та легені) та для обмеження об'єму органів ризику, які отримують високі дози ПТ. Необхідно докласти особливих зусиль, щоб мінімізувати дози ПТ на лівий шлуночок серця. Крім того, слід серйозно розглянути можливість використання параметрів гістограми «доза-об'єм» у легенях (DVH) в якості предикторів легеневого ускладнення у пацієнтів, які отримували одночасну хіміопроменеву терапію, хоча консенсусу щодо оптимальних критеріїв ще не досягнуто. Оптимальні критерії для параметрів DVH активно розробляються в установах-членах NCCN. Хоча слід докласти всіх зусиль для мінімізації доз ПТ на органи, які піддаються ризику, визнається, що ці рекомендації щодо дозування можуть бути належним чином перевищені залежно від клінічних обставин.

Підтримуюча терапія

Ретельний моніторинг та лікування гострої токсичності за допомогою агресивної підтримуючої терапії є важливим, щоб уникнути переривань лікування або зниження дози. Під час курсу ПТ необхідно вимірювати життєво важливі показники, вагу та аналіз крові пацієнтів принаймні один раз на тиждень. За потреби слід призначати профілактичні протиблювотні засоби. Крім того, за потреби можуть бути призначені антациди, ППП та протидіарейні препарати. Якщо розрахункова калорійність є недостатньою (<1500 ккал/добу), слід розглянути пероральне та/або ентеральне харчування. За наявності клінічних показань можуть бути встановлені єюностомічні зонди або назогастральні зонди для годування. Адекватна ентеральна та/або внутрішньовенна гідратація необхідна під час хіміопроменевої терапії та відновлення.

Комбінована терапія

Було показано, що комбінована терапія значно збільшує виживаність пацієнтів з раком стравоходу та EGJ з локорегіонарним захворюванням порівняно лише з резекцією.²⁸⁹⁻²⁹¹ Передопераційна хіміопроменева терапія є кращим підходом для локалізованого резектабельного захворювання.¹⁶⁹ Періопераційна хіміотерапія та передопераційна хіміотерапія є альтернативними варіантами лікування аденокарциноми грудного відділу

стравоходу або EGJ.²⁹²⁻²⁹⁴ Інші варіанти лікування включають післяопераційну хіміопроменеву^{295,296} і післяопераційну хіміотерапію.²⁹⁷ Радикальну хіміопроменеву терапію слід призначати пацієнтам з неоперабельним захворюванням або тим, хто відмовляється від операції.^{286,298-300}

Передопераційна хіміопроменева терапія

Передопераційна хіміопроменева терапія асоціюється з покращенням ЗВ, DFS та pCR порівняно з передопераційною хіміотерапією або лише з операцією у пацієнтів з локорегіонарним раком стравоходу.³⁰¹⁻³⁰⁷ Результати багатоцентрового рандомізованого випробування III фази CROSS, найбільшого випробування у своєму класі, показали, що передопераційна хіміопроменева терапія з прийомом паклітакселу та карбоплатину значно покращувала ЗВ і DFS порівняно з хірургічним втручанням у пацієнтів з резектабельним (T2–T3, N0–1, M0) раком стравоходу або EGJ (n=366; 75% мали аденокарциному, а 23% мали плоскоклітинний рак SCC).¹⁶⁹ Медіана ЗВ становила 49 місяців у групі передопераційної хіміопроменевої терапії (n=178) порівняно з 24 місяцями в групі лише хірургічного втручання (n = 188; коефіцієнт ризику [HR] = 0,657; 95% ДІ 0,495–0,871; P=,003). Рівень резекції R0 також був вищим у групі передопераційної хіміопроменевої терапії порівняно з групою, якій проводили лише операції (92% проти 69%; P < ,001). Показники ЗВ 1-, 2-, 3- та 5-річної виживаності становили 82%, 67%, 58% і 47% відповідно у групі передопераційної хіміопроменевої групи порівняно з 70%, 50%, 44% і 34 % відповідно у групі лише з операцією. Хоча рівень pCR був вищим у пацієнтів з плоскоклітинною карциномою (SCC), ніж у пацієнтів з аденокарциномою (49% проти 23%; P=,008), гістологічний підтип не був прогностичним фактором виживаності.¹⁶⁹ Після мінімального спостереження протягом 24 місяців загальна частота рецидивів становила 35% у групі передопераційної хіміопроменевої терапії порівняно з 58% у групі лише з операцією.³⁰⁸ Крім того, передопераційна хіміопроменева терапія значно зменшила локорегіонарні рецидиви з 34% до 14% (P < .001) і карциноматози очеревини з 14 % до 4% (P < .001).³⁰⁸ Важливо, що передопераційна хіміопроменева терапія не вплинула негативно на якість життя, пов'язану зі здоров'ям після операції, порівняно лише з хірургічним втручанням у пацієнтів, які брали участь у дослідженні CROSS.³⁰⁹ Дослідження, в якому повідомлялося про довгострокові результати випробування CROSS підтвердило, що медіана ЗВ була значно покращена в групі передопераційної хіміопроменевої терапії.³¹⁰ Після спостереження в середньому 84,1 місяця медіана ЗВ становила 48,6 місяців у групі передопераційної хіміопроменевої терапії порівняно з 24 місяцями в групі лише хірургічного втручання (HR = 0,68; 95% ДІ 0,53–0,88; P= 0,003). Медіана ЗВ пацієнтів з ПКР становила 81,6 місяця в групі передопераційної хіміопроменевої терапії та 21,1 місяця в групі з лише хірургічним втручанням (P=,008); для пацієнтів з аденокарциномою медіана ЗВ становила 43,2 місяця та 27,1 місяця відповідно (P= ,038). Результати цих досліджень підтвердили користь для виживаності передопераційної хіміопроменевої терапії з паклітакселом і карбоплатином у пацієнтів з резектабельним раком стравоходу або EGJ. Таким чином, експертна група рекомендує комбіноване застосування паклітакселу і карбоплатина в якості переважного режиму I категорії для передопераційної хіміопроменевої терапії.

Експертна комісія також рекомендує фторурацил та оксаліплатин (FOLFOX) в якості бажаного варіанту категорії I для передопераційної хіміопроменевої терапії. Ефективність та безпеку передопераційної FOLFOX у комбінації з ПТ оцінювали в випробуванні SWOG II фази з однією групою за участі 93 пацієнтів з клінічною II або III стадією аденокарциноми стравоходу.³¹¹ У 26 пацієнтів (28%) був підтверджений pCR (95% ДІ, 19,1–38,2%) і 19,4% пацієнтів мали токсичність 4 ступеня, пов'язану з лікуванням. При середній тривалості спостереження 39,2 місяця оцінки середньої та 3-річної ЗВ становили 28,3 місяця та 45,1%

відповідно. Невелике дослідження за участі 38 пацієнтів з аденокарциномою стравоходу II–IV стадії також показало, що FOLFOX у комбінації з ПТ є безпечним та ефективним у передопераційних умовах, при цьому 38% пацієнтів досягають pCR.³¹² PROTECT – це поточне рандомізоване випробування фази II, в якому буде порівнюватися передопераційна хіміопроменева терапія з FOLFOX на паклітаксел та карбоплатин, обидва з одночасною ПТ (41,4 Гр) у пацієнтів з резектабельним раком стравоходу IIВ–III стадії та SCC раком EGJ або з підтвердженою гістологічно аденокарциномою.³¹³ У цьому випробуванні буде безпосередньо порівнюватися два стандарти передопераційної хіміопроменевої терапії в умовах резектабельного, локально поширеного раку стравоходу або EGJ. Участь у цьому дослідженні дуже заохочується (Ідентифікатор клінічного дослідження: NCT02359968).

Інші рекомендовані схеми передопераційної хіміопроменевої терапії включають фторурацил і цисплатин (категорія 1),^{314,315} іринотекан і цисплатин (категорія 2В),³¹⁶ і паклітаксел і фторпіримідин (фторурацил або капецитабін [категорія 2В]).³¹⁷ CALGB 9781 – це було проспективне випробування III фази, яке рандомізувало пацієнтів (n=56) з раком стравоходу I–III стадій, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію фторурацилом і цисплатином з подальшим хірургічним втручанням (n= 0) або лише хірургічне втручання (n=26).³¹⁴ Після середнього періоду спостереження 6 років, медіана ЗВ становила 4,5 року в групі передопераційної хіміопроменевої терапії проти 1,8 року в групі, яка проводила лише хірургічне втручання (P=002). Пацієнти, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію, також мали покращення 5-річної ЗВ (39% проти 16%). Результати цього випробування відображають перевагу довготривалої виживаності при використанні передопераційної хіміопроменевої терапії фторурацилом і цисплатином в лікуванні раку стравоходу. Іринотекан та цисплатин показали помірну активність у ретроспективному дослідженні, яке проводилося в одному закладі, за участі пацієнтів (n=44) з місцево-поширеною карциномою стравоходу.³¹⁶ Усім пацієнтам була проведена резекція R0, а частота pCR становила 25%. Середні значення DFS та ЗВ становили 24 місяці та 34 місяці відповідно, а 3-річна ЗВ становила 46%.

Ефективність передопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з ПКР стравоходу неоднозначна. У дослідженні Stahl et al було рандомізовано 172 пацієнти з ПКР стравоходу на отримання індукційної хіміотерапії з наступною передопераційною хіміопроменеву терапією та хірургічним втручанням, або індукційну хіміотерапію з подальшою хіміопроменеву терапією.³¹⁸ Хоча 2-річний рівень виживаності без прогресування був кращим у групі передопераційної хіміопроменевої терапії (64,3%, ніж у групі, яка отримувала тільки хіміопроменеву терапію (40,7%), різниці в ЗВ не було. Крім того, в групі передопераційної хіміопроменевої терапії була значно вища смертність, пов'язана з лікуванням, ніж в групі, яка отримувала тільки хіміопроменеву терапію (12,8% проти 3,5% відповідно). Довгострокові результати з середнім періодом спостереження 10 років також не показали чіткої різниці у виживаності між двома групами.³¹⁹ Дослідження FFCD 9102 також показало, що додавання операції до хіміопроменевої терапії дає невелику користь у порівнянні з лікуванням лише додатковою хіміопроменеву терапією у пацієнтів з місцево-поширеним ПКР стравоходу, які відповіли на початкову хіміопроменеву терапію.³¹⁵ Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень порівнював хіміопроменеву терапію плюс хірургічну операцію лише з хіміопроменеву терапією у пацієнтів принаймні з T3 та/або N+ раком грудного відділу стравоходу (93% мали ПКР).³²⁰ Автори дійшли висновку, що додавання хірургічного втручання до хіміопроменевої терапії при місцево поширеному ПКР стравоходу має незначний вплив на ЗВ і може асоціюватися з більш високою смертністю, пов'язаною з лікуванням. Додаткове хірургічне втручання може відстрочити локорегіонарний рецидив; однак ця кінцева точка не була чітко визначена у включених дослідженнях. Навпаки, подальше дослідження, яке аналізувало довгострокові результати у пацієнтів, які не підлягали рандомізації в дослідженні FFCD 9102 (тобто у тих, у кого не було клінічної відповіді на початкову

хіміопроменевої терапії) було виявлено, що медіана ЗВ була довшою у пацієнтів, які не відповідали на хірургічне лікування порівняно з пацієнтами без операції (17 проти 5,5 місяців відповідно).³²¹ Однак мета-аналіз слід розглядати як створення гіпотез і не може змінити стандарт лікування.

У нещодавньому дослідженні III фази (NEOCRTEC5010) порівнювали безпеку та результати виживаності передопераційної хіміопроменевої терапії плюс хірургічне втручання (n=224) лише з хірургічним втручанням (n=227) у пацієнтів з місцево поширеним ПКР стравоходу.³²² Порівняно з групою, яка отримувала тільки хірургічне втручання, група передопераційної хіміопроменевої терапії мала вищу частоту резекції R0 (98,4% проти 91,2%; $P=0,002$), покращену медіану ЗВ (100,1 місяця проти 66,5 місяців; HR = 0,71; 95% ДІ, 0,53–0,96; $P = ,025$), і тривала безрецидивна виживаність (100,1 міс. проти 41,7 міс.; HR= 0,58; 95% ДІ, 0,43–0,78; $P<0,001$). Частота післяопераційних ускладнень у двох групах була однаковою. У цьому дослідженні показано, що передопераційна хіміопроменева терапія покращує виживаність порівняно з хірургічним втручанням у пацієнтів з місцево поширеним ПКР стравоходу з прийнятною токсичністю.

Передопераційна послідовна хімотерапія та хіміопроменева терапія

Передопераційну індукційну хімотерапію з подальшою одночасною хіміопроменевою терапією також оцінювали в клінічних випробуваннях у пацієнтів з місцево поширеним раком стравоходу та раком EGJ.³²³⁻³³¹ У дослідженні фази III Stahl et al порівнювали передопераційну хімотерапію (фторурацил і цисплатин) з передопераційною хімотерапією з наступною одночасною хіміопроменевою терапією за тією ж схемою у 119 пацієнтів з місцево поширеною аденокарциномою нижнього відділу стравоходу або EGJ.³²⁷ Пацієнти були рандомізовані для отримання хімотерапії з подальшою операцією (група А) або хімотерапією з подальшою хіміопроменевою терапією та хірургічним втручанням (група В). Пацієнти групи В мали вищу ймовірність досягнення pCR (15,6% проти 2,0% відповідно) і лімфатичних вузлів без пухлин при резекції (64,4% проти 37,7% відповідно), ніж пацієнти групи А. Пацієнти групи В також мали покращені показники 3-річної ЗВ (47,4% проти 27,7% у групі А). Хоча дослідження було закрито передчасно через низький рівень набору пацієнтів і статистична значущість не була досягнута, спостерігалася тенденція кращої виживаності при передопераційній послідовній хімотерапії та хіміопроменевій терапії порівняно з лише передопераційною хімотерапією у пацієнтів з аденокарциномою EGJ.

У дослідженні II фази передопераційна хімотерапія іринотеканом і цисплатином з подальшою одночасною хіміорадіацією за тією ж схемою призвела до помірного рівня відповіді у пацієнтів з резектабельною, місцево поширеною аденокарциномою шлунка та EGJ.³²⁸ Резекція R0 була досягнута у 65% пацієнтів і медіана ЗВ і 2-річна виживаність становили 14,5 місяців і 35% відповідно.³²⁸ В іншому дослідженні фази II, в якому оцінювали передопераційну хімотерапію іринотеканом і цисплатином з подальшою одночасною хіміопроменевою терапією рівень pCR (16%) був відносно низьким, а показники резекції R0 (69%), PFS (15,2 місяця) і ЗВ (31,7 місяця) були або порівнянними або нижчими від показників, що спостерігалися при передопераційній хіміопроменевій терапії в дослідженнях фази II.³³⁰

У випробуванні SAKK 75/02 II фази передопераційна хімотерапія доцетакселом і цисплатином з подальшою хіміопроменевою терапією за тією ж схемою була ефективною у пацієнтів з SCC або аденокарциномою стравоходу (n=66). З 57 пацієнтів, які перенесли операцію, резекція R0 була досягнута у 52 з них. Медіана ЗВ і EFS становили 36,5 місяця та 22,8 місяця відповідно.³²⁹ Однак, результати іншого дослідження фази II показали, що індукційна хімотерапія (оксалиплатин і фторурацил) перед передопераційною хіміопроменевою терапією за тією ж схемою призвела до незначущого збільшення частоти pCR і не подовжувала ЗВ у пацієнтів з

раком стравоходу.³³¹ Таким чином, індукційна хіміотерапія перед передопераційною хіміопроменевою терапією є доцільною і може бути прийнятною для окремих пацієнтів. Однак цей підхід потребує подальшої оцінки у фазі III рандомізованих клінічних випробувань.

Періопераційна хіміотерапія

Користь післяопераційної хіміотерапії для виживаності при шлунково-стравохідному раку вперше була продемонстрована в знаковому випробуванні MAGIC фази III.³³² У цьому дослідженні, в якому порівнювали періопераційну хіміотерапію епірубіцином, цисплатином і фторурацилом (ECF) з лише хірургічним втручанням, було встановлено, що періопераційна хіміотерапія покращує виживаність без прогресування і ЗВ у пацієнтів з неметастатичною аденокарциномою шлунка або EGJ II та вищої стадії. У рандомізованому контрольованому дослідженні II/III фази FLOT4 AI-Batran та співавтори порівнювали періопераційну хіміотерапію фторурацилом, кальцію фолінат, оксалиплатином і доцетакселом (FLOT) зі стандартною схемою ECF у пацієнтів з резектабельною неметастатичною аденокарциномою шлунка або аденокарциномою EGJ T2 (\geq та/або N+).^{170 293} У частині II фази дослідження 265 пацієнтів були рандомізовані для отримання або трьох передопераційних та післяопераційних циклів ECF (n=137), або чотирьох передопераційних та післяопераційних цикли FLOT (n=128). Результати показали, що FLOT асоціюється зі значно більшою часткою пацієнтів, які досягли рCR, ніж ECF (16%; 95% ДІ, 10–23 проти 6%; 95% ДІ, 3–11; $P=0.02$).²⁹³ Крім того, ХТ FLOT асоціювалася зі зменшенням відсотка пацієнтів, у яких спостерігався принаймні один побічний ефект 3–4 ступеня, включаючи нейтропенію, лейкопенію, нудоту, інфекцію, втому та блювання (40% пацієнтів у групі ХТ ECF проти 25% пацієнтів у групі FLOT). У частині III фази дослідження 716 пацієнтів були рандомізовані для отримання FLOT (n=356) або ECF (n=360).¹⁷⁰ Результати показали, що медіана ЗВ була збільшена в групі FLOT порівняно з групою ECF (50 місяців проти 35 місяців; HR = 0,77; 95% ДІ 0,63–0,94).

Відсоток пацієнтів з серйозними побічними ефектами, пов'язаними з хіміотерапією, був однаковим у двох групах (27% у групі ECF проти 27% у групі FLOT). Тому ECF більше не слід рекомендувати в цьому випадку. Однак через значну токсичність, пов'язану зі схемою FLOT, експертна група рекомендує використовувати її у окремих пацієнтів з належним загальним станом. Переважною періопераційною схемою лікування більшості пацієнтів з належним загальним станом є FOLFOX.

У дослідженні FNCLCC ACCORD 07 (n=224 пацієнти; 75% мали аденокарциному нижнього відділу стравоходу або EGJ), Ychou et al повідомили, що періопераційна хіміотерапія фторурацилом і цисплатином значно підвищила частоту лікувальної резекції, DFS і ЗВ у пацієнтів з операбельним раком.²⁹² При спостереженні в середньому 5,7 року частота 5-річної ЗВ становила 38% для пацієнтів у групі післяопераційної хіміотерапії та 24% для пацієнтів у групі лише хірургічного втручання ($P=0,02$). Відповідні 5-річні показники DFS становили 34% та 19% відповідно. Хоча це дослідження було передчасно припинено через низький рівень включення, експертна група вважає, що періопераційний фторурацил і цисплатин є життєздатним варіантом лікування пацієнтів з місцево поширеним резектабельним раком стравоходу або раком EGJ.

Передопераційна хіміотерапія

Клінічні випробування досліджували лише хіміотерапію передопераційно з приводу місцево поширеного раку стравоходу.^{294,333-335} У дослідженні Medical Research Council OEO2 802 пацієнти з потенційно операбельним раком стравоходу були випадковим чином розподілені для отримання або двох циклів передопераційної ХТ фторурацилу та цисплатину з наступним хірургічним втручанням, або лише хірургічне втручання.³³³ Медіана виживаності становила

16,8 місяця в групі передопераційної хіміотерапії порівняно з 13,3 місяця в групі лише хірургічного втручання, а 2-річна виживаність становила 43% і 34% відповідно. Довгострокове спостереження підтвердило користь для виживаності передопераційної хіміотерапії фторурацилом і цисплатином з 23% 5-річної виживаності в групі передопераційної хіміотерапії порівняно з 17,1% у групі з лише хірургічним втручанням (HR=0,84; 95% ДІ, 0,72–0,98; $P=0,03$).^{333,334} У випробуванні Medical Research Council OEO5 порівнювали передопераційну хіміотерапію з застосуванням двох циклів фторурацилу та цисплатину з чотирма циклами ХТ епірубіцином, оксалиплатином та капецитабіном (ЕСХ) з подальшою операцією у 897 пацієнтів з аденокарциномою нижнього відділу стравоходу або EGJ. Хоча існувала тенденція до тривалої виживаності без прогресування і тривалої безрецидивної виживаності (DFS) при ЕСХ, це не призвело до користі ЗВ.²⁹⁴ Крім того, ХТ ЕСХ асоціювалася з вищою токсичністю, ніж ХТ з фторурацилом і цисплатином (47% проти 30% токсичності 3–4 ступеня; $P < .001$). Випробування OEO2 продемонструвало збільшення показників 2-річної виживаності та середньої тривалості виживаності пацієнтів, які отримували передопераційну хіміотерапію фторурацилом та цисплатином. Однак інше велике рандомізоване випробування не продемонструвало переваги у виживаності для цієї схеми. У випробуванні INT-113 пацієнти з операбельним раком стравоходу ($n=440$), які були рандомізовані для прийому фторурацилу та цисплатину або лише хірургічного втручання, не показали жодної різниці в медіані виживаності після спостереження в середньому 55,4 місяця (14,9 проти 16,1 місяця; $P=0,53$).³³⁶ Довгострокові результати цього дослідження підтвердили, що не було різниці в 5-річній ЗВ пацієнтів, які отримували передопераційний фторурацил і цисплатин, порівняно з тими, хто отримував тільки хірургічне втручання.³³⁷ Група експертів не підтримує фторурацил і цисплатин як оптимальну передопераційну стратегію, тому він входить до списку рекомендацій категорії 2В у настановах.

Радикальна хіміопроменева терапія

Враховуючи ефективність та безпеку комбінації паклітакселу та карбоплатину як схеми передопераційної хіміопроменевої терапії, як повідомлялося у випробуванні CROSS,¹⁶⁹ експертна група NCCN також рекомендує цю схему в якості кращого варіанту для радикальної хіміопроменевої терапії. У ретроспективному порівнянні радикальна хіміопроменева терапія паклітакселем та карбоплатином показала кращу ЗВ, специфічну для захворювання виживаність, локально регіонарний контроль та полегшення у пацієнтів з неоперабельним раком стравоходу порівняно з цисплатином.³³⁸ Схема FOLFOX, а також комбінація фторурацилу і цисплатину також були доведені в клінічних дослідженнях як ефективні схеми радикальної хіміопроменевої терапії. В ранньому рандомізованому дослідженні (RTOG 85-01), в якому брали участь пацієнти з плоскоклітинним раком стравоходу або аденокарциномою (сT1–сT3, N0–1, M0) досліджували ефективність хіміопроменевої терапії з фторурацилом і цисплатином в порівнянні з ПТ самостійно, кожна без резекції^{263,339} У порівнянні з пацієнтами, які отримували тільки ПТ, пацієнти, які отримували хіміопроменеву терапію, показали значне покращення як середньої виживаності (14 проти 9 місяців), так і 5-річної ЗВ (27% проти 0%) з прогнозованою 8-річною і 10-річною виживаністю 22% і 20% відповідно. Частота місцевої невдачі в якості невдачі першої локалізації (визначається як локальна персистенція плюс рецидив) також була нижчою в групі хіміопроменевої терапії (47% проти 65% у групі, яка отримувала тільки ПТ). У подальшому дослідженні (INT-0123) порівнювали дві різні дози ПТ, які використовувалися за однаковою схемою хіміотерапії (фторурацил і цисплатин).²⁸⁶ У цьому дослідженні 218 пацієнтів з раком стравоходу, плоскоклітинним раком (85%) або з аденокарциномою (15%) (сT1–сT4, N0–1, M0), були випадковим чином розподілені для отримання стандартної дози ПТ 50,4 Гр або вищої дози 64,8 Гр. Суттєвої різниці в середній

виживаності (13 місяців проти 18 місяців), 2-річної ЗВ (31% проти 40%) або локально-регіонарної невдачі (56% проти 52%) не спостерігалось між групами з високими дозами і стандартними дозами ПТ. Ці результати підтверджують застосування ПТ у дозі від 50 до 50,4 Гр для радикальної ХПТ.

У рандомізованому випробуванні III фази (PRODIGE5/ACCORD17) 267 пацієнтів з неоперабельним раком стравоходу або пацієнтів, які не підходять для хірургічного втручання, були рандомізовані для отримання радикальної або хіміопроменевої терапії FOLFOX або фторурацилу і цисплатину.²⁹⁸ Середній показник виживаності без прогресування (PFS) становив 9,7 місяців у групі FOLFOX порівняно з 9,4 місяців у групі фторурацилу та цисплатину (P=0,64).²⁹⁸ Хоча радикальна хіміопроменева терапія FOLFOX не асоціювалася з користю для PFS порівняно з фторурацилом та цисплатином, дослідники припускають, що FOLFOX може бути більш зручним варіантом для пацієнтів з локалізованим раком стравоходу, які не можуть бути кандидатами на операцію. Після 6-місячного спостереження оновлений аналіз не виявив суттєвих відмінностей у якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, між пацієнтами, які отримували радикальну хіміопроменеву терапію FOLFOX, порівняно з тими, хто отримував фторурацил та цисплатин.³⁴⁰ Тому FOLFOX та фторурацил плюс цисплатин є переважними рекомендаціями 1 категорії щодо радикальної хіміопроменевої терапії, хоча FOLFOX асоціюється з меншою кількістю побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням.

Звіти також підтвердили ефективність радикальної хіміопроменевої терапії з використанням інших схем хіміотерапії.^{299,300,341} Радикальна хіміопроменева терапія доцетакселом і цисплатином призвела до високого загального рівня відповіді (ORR) (98,3%; 71% повної відповіді) і середньої тривалості ЗВ 23 місяці у невеликому дослідженні 59 пацієнтів з плоскоклітинним раком стравоходу.²⁹⁹ 3-річна локально-регіонарна виживаність без прогресування, загальна виживаність без прогресування та ЗВ становили 60%, 29% та 37% відповідно. У дослідженні II фази хіміопроменева терапія паклітакселом і цисплатином добре переносилася і призвела до повної гістологічної відповіді у 19% пацієнтів з локально-регіонарним раком стравоходу.³⁴¹ Медіана ЗВ становила 24 місяці та ймовірності 1- 2- і 3-річної виживаності становили 75%, 50% і 34% відповідно. Тому цисплатин з доцетакселом або паклітакселом є рекомендованими схемами для радикальної хіміопроменевої терапії. Радикальна хіміопроменева терапія іринотеканом і цисплатином³¹⁶ або паклітакселом і фторпіримідином (фторурацилом або капецитабіном)³¹⁷ є рекомендаціями категорії 2В.

Післяопераційна хіміопроменева терапія

Знакове випробування INT-0116 досліджувало ефективність хірургічного втручання з подальшою післяопераційною хіміотерапією плюс хіміопроменевою терапією щодо виживаності пацієнтів з операбельною аденокарциномною шлунка або EGJ.^{295,296} У цьому випробуванні 556 пацієнтів (стадія IB–IV, M0) були рандомізовані для отримання хірургічного втручання з подальшою післяопераційною хіміотерапією плюс хіміопроменевою терапією (n=281; болюсний фторурацил плюс кальцію фолінат до і після одночасної хіміопроменевої терапії за тією ж схемою) або лише хірургічне втручання (n=275).²⁹⁶ Більшість пацієнтів мали пухлини T3 або T4 (69%) та захворювання з позитивними вузлами (85%). Після спостереження в середньому протягом 5 років середня ЗВ у групі, яка мала лише хірургічне втручання, становила 27 місяців порівняно з 36 місяцями в групі післяопераційної хіміотерапії плюс хіміопроменевої терапії (P=0,005). У групі післяопераційної хіміотерапії та хіміопроменевої терапії також були кращі показники 3-річної ЗВ (50% проти 41%) і безрецидивної виживаності (RFS) (48% проти 31%), ніж у групі, яка проходила лише хірургічне втручання. Також спостерігалось зменшення місцевої невдачі як першого місця невдачі у групі хіміопроменевої терапії (19% проти 29%). Після спостереження в середньому понад 10 років виживаність

залишалася покращеною у пацієнтів, які отримували післяопераційну ХПТ.²⁹⁵ Крім того, дані ретроспективного аналізу показали, що післяопераційна хіміопроменева терапія відповідно до протоколу INT-0116 призвела до покращення показника 3-річної DFS після лікувальної резекції у пацієнтів (n=211) з аденокарциномою EGJ та позитивними лімфатичними вузлами, які не отримували неоад'ювантну хіміотерапію (37% проти 24% лише після операції).³⁴²

Результати випробування INT-0116 встановили ефективність післяопераційної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з оперованою аденокарциномою шлунка або EGJ, які не отримували передопераційну терапію. Однак дозування та схеми хіміотерапевтичних препаратів, які використовувалися в цьому дослідженні, асоціювалися з високими показниками гематологічної та шлунково-кишкової токсичності 3–4 ступеня (54% та 33% відповідно). Серед 281 пацієнта, віднесеного до групи хіміопроменевої терапії, 17% припинили лікування, а троє пацієнтів померли в результаті токсичності, пов'язаної з хіміопроменевою терапією, включаючи фіброз легень, серцеві події та мієлосупресію. Тому дози та схеми хіміотерапевтичних засобів, які використовувалися у випробуванні INT-0116, не рекомендовані експертною групою через побоювання щодо токсичності. Див. *Principles of Systemic Therapy- Regimens and Dosing Schedules Принципи системної терапії – Схеми та режими дозування в алгоритмі для рекомендованих змін до цієї схеми.*

В іншому випробуванні, яке оцінювало післяопераційну хіміопроменеву терапію цисплатином і фторурацилом у пацієнтів з аденокарциномою стравоходу та EGJ з поганим прогнозом прогнозовані показники 4-річної загальної виживаності, безрецидивної виживаності, контролю дистальних метастазів та локально-регіонарного контролю становили 51%, 50%, 56% та 86% відповідно; для пацієнтів з пухлиною T3 або T4 з позитивними вузлами, що було краще, ніж історичні результати, що спостерігалися лише після операції у цих пацієнтів.³⁴³ Недавній метааналіз 2165 пацієнтів з раком стравоходу показав, що післяопераційна хіміопроменева терапія істотно покращила ЗВ і значно знизила показники локально-регіонарних рецидивів у порівнянні з післяопераційним лікуванням без хіміопроменевої терапії (самостійна післяопераційна хіміотерапія, післяопераційна ПТ або спостереження).³⁴⁴ Однак ніякої різниці у частоті віддалених метастазів між цими групами не було виявлено. Автори дійшли висновку, що післяопераційна хіміопроменева терапія дає значні переваги для виживаності та покращує локально-регіонарний контроль з переносимою токсичністю. Однак результати метааналізу слід вважати такими, що генерують гіпотези, і вони не можуть змінити стандарт лікування. Хоча додавання післяопераційної хіміопроменевої терапії асоціювалося з перевагами щодо виживаності пацієнтів з локально-регіонарним раком стравоходу з позитивними вузлами,^{345,346} важливо зазначити, що ефективність післяопераційної хіміопроменевої терапії порівняно з лише хірургічним втручанням не була продемонстрована в рандомізованому дослідженні у пацієнтів з раком стравоходу.

Післяопераційна хіміотерапія

Значення післяопераційної хіміотерапії в лікуванні операбельного раку стравоходу та EGJ залишається невизначеним, починаючи з фази III часу відсутні РКВ, які б демонстрували переваги у виживаності. Дані щодо післяопераційної хіміотерапії капецитабіном та оксаліплатином отримані з випробування фази III CLASSIC за участі пацієнтів з раком шлунка II або IIIВ стадії.^{297,347} У цьому дослідженні пацієнти, які не отримували передопераційну терапію, були рандомізовані для проведення або гастректомії з дисекцією л/в D2 лімфо. самостійно (n=515) або гастректомії з дисекцією л/в D2 з подальшою післяопераційною хіміотерапією (n=520). Після спостереження тривалістю 34,2 місяця післяопераційна хіміотерапія капецитабіном та оксаліплатином значно покращила 3-річну безрецидивну виживаність (DFS) (74%) у порівнянні з лише хірургічним втручанням (59%) для всіх стадій

захворювання ($P < 0,0001$).³⁴⁷ Після спостереження в середньому протягом 62,4 місяця оцінений 5-річний рівень безрецидивної виживаності (DFS) становив 68% у групі післяопераційної хіміотерапії порівняно з 53% у групі, яка отримувала лише хірургічне втручання; відповідні оцінені 5-річні показники ЗВ становили 78% і 69% відповідно.²⁹⁷ На основі цих даних група експертів рекомендує капецитабін і оксаліплатин як варіант післяопераційної хіміотерапії у пацієнтів з операбельним раком стравоходу або EGJ, які не отримували передопераційну терапію. Група експертів також підтримує використання FOLFOX у цій ситуації.

Системна терапія місцево поширеного або метастатичного захворювання Терапія першої лінії

Системна терапія може забезпечити полегшення симптомів, покращення виживаності та покращення якості життя пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком стравоходу або EGJ.³⁴⁸⁻³⁵⁰ Схеми системної терапії першої лінії із застосуванням двох цитотоксичних препаратів є кращими для пацієнтів з прогресуючим захворюванням завдяки меншій токсичності. Схеми цитотоксичності з трьох препаратів повинні бути зарезервовані для відповідних з медичної точки зору пацієнтів та доступом до частоті оцінки токсичності. Оксаліплатин, як правило, є кращим в порівнянні з цисплатином через меншу токсичність. Для пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою настанови рекомендують додавати трастузумаб до хіміотерапії першої лінії в комбінації з фторпіримідином та препаратом платини (категорія 1 у комбінації з цисплатином;¹⁵⁴ категорія 2A у комбінації з іншими препаратами платини). Біосіміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу. Застосування трастузумабу в комбінації з антрациклінами не рекомендується. Для отримання додаткової інформації про трастузумаб дивіться нижче *Цільова терапія*.

Кращі схеми системної терапії першої лінії включають фторпіримідин (фторурацил або капецитабін) у поєднанні з оксаліплатином³⁵¹⁻³⁵³ або цисплатином.^{351,354-356} Дослідження фази III, проведене німецькою дослідницькою групою, порівнювало лікування фторурацилом і цисплатином з FOLFOX у пацієнтів ($n=220$) з раніше нелікованою поширеною аденокарциномою шлунка або EGJ.³⁵¹ Результати показали, що FOLFOX (поширення як FLO) асоціювався зі значно меншою токсичністю та продемонстрував тенденцію до покращення медіани виживаності без прогресування (PFS) (5,8 проти 3,9 місяців; $P = .77$) порівняно з фторурацилом та цисплатином (FLP). Однак істотної різниці в медіані ЗВ (10,7 проти 8,8 місяців відповідно) між двома групами не було. Цікаво, що FOLFOX показало значно кращі рівні відповіді (41,3% проти 16,7%; $P = .12$), часу до невдачі лікування (5,4 проти 2,3 місяця; $P < 0,001$), PFS (6,0 проти 3,1 місяця; $P = 0,029$) та покращення ЗВ (13,9 проти 7,2 місяця) порівняно з FLP у пацієнтів >65 років ($n = 94$). Таким чином, FOLFOX має знижену токсичність і подібну ефективність порівняно з фторурацилом плюс цисплатин, а також може бути пов'язаний з покращенням ефективності у пацієнтів старшого віку.

Рекомендації щодо використання схем, що поєднують препарат платини з капецитабіном в якості терапії першої лінії для поширеного або метастатичного раку стравоходу або EGJ, екстраполювалися з досліджень за участю пацієнтів з поширеним раком шлунка.^{353,356-358}

Рандомізоване випробування фази III (ML 17032), яке оцінювало ефективність комбінацію капецитабіну та цисплатину (XP) порівняно з фторурацилом та цисплатином (FP) виявило, що капецитабін не поступається фторурацилу в якості терапії першої лінії у пацієнтів з прогресуючим раком шлунка.³⁵⁶ Два дослідження фази II дійшли висновку, що капецитабін у комбінації з оксаліплатином є активним і добре переноситься як препарат першої лінії для лікування поширеного раку шлунка.^{357,358} Крім того, результати метааналізу свідчать про те, що ЗВ була кращою у пацієнтів з прогресуючим раком шлунка стравоходу, які отримували

комбінації на основі капецитабіну, порівняно з пацієнтами, які отримували комбінації на основі фторурацилу, хоча суттєвої різниці в PFS між групами лікування не виявлено.³⁵⁹

Таким чином, капецитабін та оксаліплатин також є кращою схемою лікування першої лінії пацієнтів з поширеним раком стравоходу або раком EGJ. Дослідження GO2 фази III продемонструвало, що схема низьких доз капецитабіну та оксаліплатину (60% стандартної дози) не була гіршою щодо виживаності без прогресування і призвела до значно нижчої токсичності та кращої загальної ефективності лікування у літніх та/або слабких пацієнтів з поширеним гастроєзофагеальним раком (n = 514).³⁶⁰ Тому ця схема низьких доз рекомендована як альтернатива стандартним дозам капецитабіну та оксаліплатину для літніх та/або слабких пацієнтів з прогресуючим захворюванням або метастазами. Див. *Принципи системної терапії – Схеми та дозування* в алгоритмі, щоб переглянути рекомендовані зміни до цієї схеми.

Лікування першої лінії схемами на основі іринотекану широко досліджувалося в клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з поширеним або метастатичним гастроєзофагеальним раком.³⁶¹⁻³⁶⁷ Результати рандомізованого дослідження фази III, у якому порівнювали фторурацил та іринотекан (FOLFIRI) з цисплатином і фторурацилом у пацієнтів з поширеною аденокарциномою шлунка або EGJ (n=337) показали, що FOLFIRI не поступається CF за показником PFS (PFS на 6 і 9 місяці становив 38% і 20%, відповідно, для FOLFIRI порівняно з 31% і 12% відповідно, для CF), але не з точки зору ЗВ (9 місяців проти 8,7 місяців) або часу до прогресування (5 місяців проти 4,2 місяців).³⁶² FOLFIRI також асоціювався з більш сприятливим профілем токсичності. У новішому дослідженні III фази (Французьке міжгрупове дослідження) порівнювали FOLFIRI з ECF як лікування першої лінії у пацієнтів (n=416) з поширеною або метастатичною аденокарциномою шлунка або EGJ.³⁶⁷ Після медіани спостереження протягом 31 місяця середній час до невдачі лікування був значно довшим при FOLFIRI, ніж при ECF (5,1 місяця проти 4,2 місяця; P=.008).³⁶⁷ Однак не було суттєвих відмінностей у медіані PFS (5,3 місяця проти 5,8 місяця; P= 0,96), медіані ЗВ (9,5 міс. проти 9,7 міс.; P=0,95), або частота відповідей (39,2% проти 37,8%). Важливо, що FOLFIRI менш токсичний і краще переносився, ніж ECF. Дослідження фази II, проведене Wolff та ін., показало, що FOLFIRI також активний у пацієнтів з локально поширеним або метастатичним плоскоклітинним раком або аденокарциномою стравоходу (n=25).³⁶³

Часткова відповідь була досягнута у 33% пацієнтів; 38% мали стабільне захворювання, а 8% – прогресуюче захворювання. Медіана виживаності становила 20 місяців і 10 місяців відповідно для пацієнтів з аденокарциномою стравоходу та плоскоклітинним раком. Тому група NCCN рекомендує FOLFIRI як варіант терапії першої лінії для пацієнтів із поширеною або метастатичною аденокарциномою стравоходу або EGJ.

DCF також продемонстрував активність у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним раком шлунка стравоходу.^{368,369} Міжнародне дослідження III фази (V325), яке рандомізувало 445 пацієнтів з нелікованим поширеним раком шлунка або EGJ для отримання DCF або цисплатину та фторурацилу (CF), виявило, що додавання доцетакселу до CF значно покращило час до прогресування, ЗВ та ORR.³⁶⁹ Однак DCF асоціювався з підвищеною токсичністю, включаючи мієлосупресію та інфекційні ускладнення.³⁶⁹ Різні модифікації схеми DCF продемонстрували покращену безпеку у клінічних дослідженнях пацієнтів з поширеним гастроєзофагеальним раком порівняно зі схемою DCF, оціненою в дослідженні V325.³⁷⁰⁻³⁷³ У рандомізованому дослідженні фази II схема DCF з модифікацією дози була менш токсичною, ніж стандартна DCF, а також асоціювалася з покращенням медіани ЗВ (18,8 місяців проти 12,6 місяців; P=.007) у пацієнтів з метастатичною аденокарциномою шлунка або EGJ, які раніше не отримували лікування.³⁷¹ В іншому рандомізованому дослідженні фази II, в якому оцінювали доцетаксел плюс оксаліплатин з або без інфузій фторурацилу або капецитабіну у пацієнтів з метастатичною або локально рецидивуючою аденокарциномою шлунка або EGJ, доцетаксел, оксаліплатин і фторурацил мали кращий профіль безпеки та мали кращий профіль безпеки. і

довшу медіану виживаності без прогресування і ЗВ (47%, 7,7 місяців і 14,6 місяців відповідно) порівняно з доцетакселом і оксаліплатином (23%, 4,5 місяців і 9 місяців відповідно) або доцетакселом, оксаліплатином і капецитабіном (26%, 5,6 місяців і 11,3 місяці) місяців відповідно).³⁷⁰ Крім того, частота токсичності 3–4 ступеня була нижчою серед пацієнтів, які отримували доцетаксел, оксаліплатин та фторурацил (25%) порівняно з пацієнтами, які отримували лікування доцетакселом та оксаліплатином (37%) або доцетакселом, оксаліплатином та капецитабіном (38%). Тому через занепокоєння щодо токсичності DCF із модифікованою дозою або інші модифікації DCF слід використовувати як альтернативу стандартній схемі DCF для терапії першої лінії. Інші рекомендовані схеми терапії першої лінії включають паклітаксел з цисплатином або карбоплатином, доцетаксел з цисплатином,^{368,377} або фторпіримідином в один прийом (фторурацил або капецитабін),^{355,378,379} доцетаксел,^{348,380} або паклітаксел.^{381,382} Комбінований доцетаксел, карбоплатин і фторурацил³⁷³, а також ECF³⁸³ і модифікації ECF^{384,385} належать до категорії 2В в цих умовах.

Терапія другої лінії та подальша терапія

Вибір схем терапії другої лінії або подальшої терапії залежить від попередньої терапії та ефективності. На основі наявних даних і схвалення FDA, настанова включає цільову терапію рамуцирумабом (категорія 1 для аденокарциноми EGI; категорія 2А для аденокарциноми стравоходу) як окремих засіб або в комбінації з паклітакселом (бажано) як варіанти терапії другої лінії або подальшої терапії.^{386,387} Рамуцирумаб у поєднанні з FOLFIRI також є варіантом лікування аденокарциноми, який може бути корисним за певних обставин (категорія 2В).³⁸⁸ Ніволумаб є кращим варіантом терапії другої лінії для лікування плоскоклітинного раку стравоходу (категорія 1).³⁸⁹ Пембролізумаб включено як бажаний варіант терапії другої лінії або наступного варіанта для пухлин MSI-H/dMMR.^{161,390,391} Пембролізумаб також був включений як бажаний варіант терапії другої лінії для лікування плоскоклітинного раку стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10 (категорія 1)¹⁶⁶ і як бажаний варіант терапії третьої лінії або наступної терапії для стравоходу та EGI аденокарциноми з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 1 .¹⁶⁵ Ентрактиніб або ларотректиніб рекомендується для лікування другої лінії або подальшої терапії пухлин, позитивних за злиттям гена NTRK.^{392,393} Дивіться нижче «Таргетна терапія» для отримання додаткової інформації про рамуцирумаб, ніволумаб, ентрактиніб, ларотректиніб. Бажані варіанти хіміотерапії категорії 1 для другої лінії або наступної терапії включають доцетаксел,^{348 380} паклітаксел,^{381 382 394} та іринотекан.^{349,394-396} Місяць ОС порівняно з лише активним контролем симптомів (5,2 місяця проти 3,6 місяця відповідно; ЧСС=0,67; P=0,01).³⁴⁸ Крім того, пацієнти, які отримували доцетаксел, повідомляли про менший біль, нудоту, блювоту, дисфагію та запор. Рандомізоване дослідження фази III, у якому порівнювали терапію другої лінії паклітакселом та іринотеканом у пацієнтів із поширеним раком шлунка, виявило подібну ОС у двох групах (9,5 місяців у групі паклітакселу проти 8,4 місяця у групі іринотекану; HR = 1,13; P = .38).³⁹⁴ Таким чином, доцетаксел, паклітаксел та іринотекан із застосуванням одного препарату рекомендуються як бажані варіанти лікування другої лінії для поширеного раку стравоходу. У рандомізованому дослідженні III фази (COUGAR-02) було показано, що доцетаксел суттєво збільшує 12-місячну ЗВ порівняно з активним контролем симптомів окремо (5,2 місяця проти 3,6 місяця відповідно; HR=0,67; P=0,01).³⁴⁸ Крім того, пацієнти, які отримували доцетаксел, повідомляли про менший біль, нудоту, блювання, дисфагію та запор. Рандомізоване дослідження фази III, у якому порівнювали терапію другої лінії паклітакселом та іринотеканом у пацієнтів з поширеним раком шлунка, виявило подібну ЗВ у двох групах (9,5 місяців у групі паклітакселу проти 8,4 місяця у групі іринотекану; HR = 1,13; P=.38).³⁹⁴ Таким чином, доцетаксел, паклітаксел та

іринотекан із застосуванням одного препарату рекомендуються як бажані варіанти лікування другої лінії при поширеному раку стравоходу.

Також було показано, що терапія другої лінії FOLFIRI є активною та добре переносимою пацієнтами з метастатичними гастроєзофагеальним раком.^{395,397,398} У випробуванні II фази, в якому досліджували ефективність і токсичність FOLFIRI у пацієнтів (n= 40) з рефрактерним або рецидивуючим раком стравоходу або шлунка, повідомлялося про ORR (objective response rate) 29% і медіану загальної виживаності (ЗВ) 6,4 місяця. В іншому дослідженні фази II повідомлялося про аналогічні результати. ORR (objective response rate) 20% і ЗВ 6,7 місяця у пацієнтів з поширеним раком шлунка (n = 59), які отримували FOLFIRI в умовах терапії другої лінії.³⁹⁵ Крім того, було показано, що FOLFIRI є ефективним і безпечним варіантом лікування в когорті пацієнтів з метастатичним раком шлунка або EGJ, резистентного до хіміотерапії на основі доцетакселу.³⁹⁹ У цьому дослідженні ORR (objective response rate) становив 22,8%, а медіана виживаності без прогресування (PFS) і загальна виживаність (ЗВ) становили 3,8 і 6,2 місяця відповідно. Найпоширенішими проявами токсичності 3–4 ступеня були нейтропенія (28,5%) та діарея (14,5%). Тому FOLFIRI вважається кращим варіантом лікування, який може бути безпечним в умовах терапії другої лінії, якщо він раніше не використовувався в терапії першої лінії. Інші рекомендовані комбіновані схеми хіміотерапії другої лінії або наступної терапії включають іринотекан та цисплатин^{352,361} та іринотекан та доцетаксел (категорія 2B).³⁶⁴ Схема лікування трифлуридином і типірацилом, яка була схвалена FDA у 2019 році для лікування рецидивуючої або метастатичної аденокарциноми шлунка та EGJ,⁴⁰⁰ спочатку була досліджена у випробуванні фази II в Японії, в якому повідомлялося, що середня тривалість ЗВ становила 8,7 місяців і рівень контролю захворювання: 65,5%.⁴⁰¹ У глобальному дослідженні III фази TAGS 507 пацієнтів з важким попереднім лікуванням метастатичного раку шлунка або EGJ були рандомізовані 2:1 для отримання трифлуридину та типірацилу плюс найкращої підтримуючої терапії (n = 337) або плацебо плюс найкращої підтримуючої терапії (n=170).⁴⁰² У цьому дослідженні повідомлялося про покращення медіани ЗВ на 2,1 місяця (5,7 проти 3,6 місяців) при застосуванні трифлуридину та типірацилу порівняно з плацебо (співвідношення ризиків (HR) =0,69; 95% ДІ, 0,56–0,85; P=0,0003). У групі трифлуридину та типірацилу виживаність без прогресування захворювання (PFS) (була значно довшою (2,0 проти 1,7 місяця; HR = 0,57; 95% ДІ, 0,47–0,70; P <,0001). Найбільш частими повідомленнями про токсичність 3–4 ступеня, пов'язаної зі схемою лікування трифлуридином та типірацилом, були нейтропенія (38%), лейкопенія (21%), анемія (19%) та лімфоцитопенія (19%). Пацієнти віком ≥ 65 років мали вищу частоту помірної ниркової недостатності порівняно із загальною популяцією дослідження (31% проти 17%).⁴⁰³ Під час аналізу підгруп пацієнтів з метастатичною аденокарциномою EGJ (n=45)⁴⁰⁴ спостерігалось покращення медіани ЗВ та виживаності без прогресування захворювання та подібний профіль безпеки. Трифлуридин і типірацил рекомендуються як бажаний варіант лікування категорії 1 для пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою EGJ в умовах третьої лінії або наступних умовах. Однак трифлуридин та типірацил не призводили до часткової або повної відповіді та викликали значну токсичність 3–4 ступеня. Таким чином, це лікування слід розглянути для дуже відібраної популяції пацієнтів з малооб'ємною аденокарциномою EGJ, які мають мінімальні симптоми або взагалі не мають і не можуть ковтати таблетки.

Цільова (таргетна) терапія

На даний момент FDA схвалило використання трьох цільових терапевтичних засобів, трастузумабу, рамуцирумабу і пембролізумабу, для застосування при поширених формах раку стравоходу та EGJ.^{160,164,405-407} Лікування трастузумабом базується на тестуванні статусу HER2.¹⁴¹ Лікування пембролізумабом базується на тестуванні експресії MSI та/або PD-

L1.^{161,165,390,391,408} Ніволумаб нещодавно отримав схвалення FDA для лікування поширеного плоскоклітинного раку стравоходу незалежно від рівнів експресії L1.⁴⁰⁹ Крім того, інгібітори рецепторної кінази тропоміозину (TRK) ентректиніб і ларотректиніб були схвалені FDA для лікування солідних пухлин з позитивним результатом злиттям генів NTRK.^{410,411}

Трастузумаб

Випробування ToGA було першим рандомізованим проспективним випробуванням III фази, в якому оцінювали ефективність і безпеку трастузумабу при HER2-позитивній поширеній аденокарциномі шлунка та EGJ.¹⁵⁴ У цьому випробуванні 594 пацієнти з HER2-позитивною, місцево поширеною рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка та EGJ були рандомізовані для отримання трастузумабу плюс хіміотерапію (цисплатин плюс фторурацил або капецитабін) або тільки хіміотерапію.¹⁵⁴ Більшість пацієнтів мали рак шлунка (80% у групі трастузумабу та 83% у групі хіміотерапії). Медіана спостереження становила 19 місяців і 17 місяців відповідно у двох групах. Результати продемонстрували значне покращення медіани ЗВ з додаванням трастузумабу до хіміотерапії у HER2-позитивних пацієнтів (13,8 проти 11 місяців відповідно; $P=0,046$). У цьому дослідженні було встановлено, що трастузумаб у комбінації з цисплатином та фторпіримідином є стандартним методом лікування пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка стравоходу. Під час ретроспективного аналізу підгруп, додавання трастузумабу до хіміотерапії ще більше покращило ЗВ пацієнтів, у яких пухлини були ІНС 2+ і FISH-позитивними або ІНС 3+ ($n=446$; 16 місяців проти 11,8 місяців; $HR=0,65$) порівняно з пухлинами, які були ІНС 0 або 1+ і FISH-позитивними ($n=131$; 10 місяців проти 8,7 місяців; $HR=1,07$).

У випробуванні HERXO II фази оцінювали комбінацію трастузумабу з капецитабіном та оксаліплатином у лікуванні першої лінії пацієнтів з HER2-позитивною поширеною аденокарциномою шлунка або EGJ ($n=45$).⁴¹² При медіані спостереження 13,7 місяців виживаність без прогресування захворювання (PFS) та загальна виживаність (ЗВ) становили 7,1 і 13,8 місяців відповідно, а 8,9%, 37,8% і 31,1% пацієнтів досягли повної відповіді, часткової відповіді та стабільного захворювання. Найчастішими несприятливими явищами 3 ступеня або вище були діарея (26,6%), втома (15,5%), нудота (20%) та блювання (13,3%). У ретроспективному дослідженні 34 пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка або аденокарциномою EGJ комбінація трастузумабу з модифікованою схемою FOLFOX (mFOLFOX6) покращила переносимість порівняно зі схемою цисплатин плюс фторурацил у пацієнтів з пухлиною HER2, які раніше не отримували лікування.⁴¹³ Показник об'єктивної відповіді (objective response rate) (ORR) за цієї схеми становив 41%, а медіана виживаності без прогресування захворювання та ЗВ становили 9,0 місяців та 17,3 місяця відповідно. Найчастішими проявами токсичності 3–4 ступеня були нейтропенія (8,8%) та нейропатія (17,6%). Ці результати свідчать про те, що комбінації трастузумабу з капецитабіном і оксаліплатином або з модифікованим FOLFOX є ефективними схемами з прийнятними профілями безпеки у пацієнтів з HER2-позитивним гастроєзофагеальним раком шлунка.

Пацієнтам із HER2-позитивним захворюванням трастузумаб слід додавати до хіміотерапії першої лінії у комбінації з фторпіримідином та препаратом платини (категорія 1 у комбінації з цисплатином; ¹⁵⁴ категорія 2A у комбінації з іншими препаратами платини). Біосиміляр, схвалений FDA, є відповідним замінником трастузумабу. Трастузумаб можна комбінувати з іншими хіміотерапевтичними засобами для терапії першої лінії, але не рекомендується застосовувати з антрациклінами. Трастузумаб не слід продовжувати в терапії другої лінії.⁴¹⁴

Рамуцирумаб

Рамуцирумаб, антитіло VEGFR-2, продемонстрував сприятливі результати у пацієнтів з раніше лікованим поширеним або метастатичним раком шлунка в ході двох клінічних випробувань фази III.^{386,387} Міжнародне рандомізоване багаточентрове дослідження фази III (REGARD) продемонструвало користь для виживаності рамуцирумабу у пацієнтів з поширеною аденокарциною шлунка або EGJ, що прогресує після хіміотерапії першої лінії.³⁸⁶ У цьому дослідженні 355 пацієнтів були рандомізовані для отримання рамуцирумабу (n=238) або плацебо (n=117). Медіана ЗВ становила 5,2 місяця у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з 3,8 місяцями у групі плацебо ($P=0,047$). Рамуцирумаб асоціювався з більш високим рівнем гіпертензії, ніж плацебо (16% проти 8%), тоді як показники інших несприятливих явищ були аналогічними.

У міжнародному дослідженні III фази RAINBOW оцінювали паклітаксел з рамуцирумабом або без нього у пацієнтів (n=665) з метастатичною аденокарциною шлунка або EGJ, яка прогресувала при хіміотерапії першої лінії.³⁸⁷ Пацієнти, рандомізовані для прийому рамуцирумабу плюс паклітаксел (n=330), мали значно тривалішу медіану ЗВ (9,63 місяця) порівняно з пацієнтами, які приймали лише паклітаксел (n=335; 7,36 місяців; $P < 0,0001$). Медіана виживаності без прогресування становила 4,4 місяця та 2,86 місяця відповідно, а показник об'єктивної відповіді (objective response rate) (ORR) становив 28 % для рамуцирумабу плюс паклітаксел порівняно з 6 % для лише паклітакселу ($P=0,0001$). Нейтропенія та артеріальна гіпертензія частіше спостерігалися при застосуванні рамуцирумабу та паклітакселу. На основі результатів цих двох досліджень рамуцирумаб (як монотерапія або в комбінації з паклітакселом) був схвалений FDA для лікування пацієнтів з поширеною аденокарциною шлунка або EGJ, рефрактерною до або прогресуючою після хіміотерапії першої лінії платиною або на основі фторпіримідину. Аналіз експозиція-відповідь показав, що рамуцирумаб був значущим предиктором ЗВ і виживаності без прогресування захворювання в обох дослідженнях.⁴¹⁵ Настанови рекомендують рамуцирумаб як монотерапію (категорія 1 для аденокарциноми EGJ; категорія 2A для аденокарциноми стравоходу) або в комбінації з паклітакселом, як варіанти лікування другої лінії або наступної терапії у пацієнтів з поширеною або метастатичною аденокарциною стравоходу або EGJ.^{386,387}

Рамуцирумаб у поєднанні з FOLFIRI може бути варіантом терапії другої лінії або наступної терапії за певних обставин (категорія 2B). У багатоінституційному ретроспективному аналізі 29 пацієнтів із поширеною аденокарциною шлунка або EGJ, які отримували FOLFIRI плюс рамуцирумаб в умовах другої лінії, ORR становив 23% із рівнем контролю захворювання 79%.³⁸⁸ Медіана PFS становила 6 місяців і медіана ОС було 13,4 місяця. 6- і 12-місячна ОС становили 90% і 41% відповідно. Жодних нових сигналів безпеки не спостерігалось, що робить FOLFIRI плюс рамуцирумаб безпечною, ненейротоксичною альтернативою рамуцирумабу плюс паклітакселу.

У міжнародному випробуванні III фази RAINFALL 645 пацієнтів з поширеною аденокарциною гастроєзофагеального відділу були рандомізовані для прийому капецитабіну та цисплатину в комбінації з рамуцирумабом (n=326) або плацебо (n=319) в умовах першої лінії.⁴¹⁶ Попередні результати показали, що медіана виживаності без прогресування захворювання (PFS) була значно довшою у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб порівняно з плацебо (5,7 проти 5,4 місяців відповідно, $P = ,011$). Проте, не спостерігалось поліпшення у медіані ЗВ при додаванні рамуцирумабу (11,2 проти 10,7 місяців; $P=0,68$). Ці результати свідчать про те, що додавання рамуцирумабу може не знизити ризик прогресування захворювання або смерті у пацієнтів з метастатичною аденокарциною гастроєзофагеального відділу, які раніше не отримували лікування. Тому додавання рамуцирумабу до хіміотерапії першої лінії на даний момент не рекомендується.

Ніволумаб

Ніволумаб — це моноклональне антитіло до PD-1, (білок запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-1) є гальмівним рецептором, який експресується на деяких пухлинних клітинах і викликає зниження регуляції імунної системи шляхом зниження активності T-клітин), яке було схвалено FDA в червні 2020 року для лікування пацієнтів з неоперабельним поширеним, рецидивуючим або метастатичним плоскоклітинним раком стравоходу після попередньої хіміотерапії на основі фторпіримідину та платини.⁴⁰⁹ Це схвалення було засновано на результатах міжнародного дослідження III фази ATTRACTION-3, у якому порівнювали ніволумаб з хіміотерапією у пацієнтів з поширеним плоскоклітинним раком стравоходу, який є рефрактерним або нетолерантним щонайменше до однієї схеми на основі фторпіримідину та платини.³⁸⁹ Пацієнти (n=419) були рандомізовані 1:1 для отримання ніволумабу або хіміотерапії на вибір дослідника (доцетакселу або паклітакселу). Медіана ЗВ була значно покращена у пацієнтів, які отримували ніволумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію (10,9 проти 8,4 місяця; $P=,019$). Важливо, що перевага в ЗВ спостерігалася незалежно від рівнів експресії пухлинного PD-L1. Показник об'єктивної відповіді (ORR) становив 19,3% у групі лікування ніволумабом проти 21,5% у групі хіміотерапії з медіаною тривалості відповіді 6,9 та 3,9 місяця відповідно. Побічні явища 3–4 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникали у 18% пацієнтів у групі ніволумабу, найбільш поширеною була анемія та у 63% пацієнтів у групі хіміотерапії, найбільш поширеним було зниження кількості нейтрофілів. Оскільки ніволумаб асоціювався зі значним покращенням ЗВ і сприятливий профіль безпеки порівняно з хіміотерапією, він представляє собою новий та ефективний варіант лікування другої лінії для пацієнтів з раніше лікованим поширеним раком стравоходу. Дані з цього дослідження наразі проходять подальший аналіз та спостереження за довгостроковими результатами (ідентифікатор клінічного дослідження: NCT02569242).

Пембролізумаб

Пембролізумаб — це моноклональне антитіло до PD-1, яке було прискорено схвалене FDA в 2017 році для лікування пацієнтів з неоперабельними або метастатичними солідними пухлинами MSI-H або dMMR, які прогресували після попереднього лікування і які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування.¹⁶⁰ Це перше в історії схвалення, що не залежить від тканин і локалізацій, було засновано на даних 149 пацієнтів з раком MSI-H/dMMR (90 пацієнтів мали колоректальний рак), які взяли участь у п'яти багатоцентрових клінічних дослідженнях з однією групою. ORR становив 39,6%, а відповідь тривала ≥ 6 місяців у 78% тих, хто відповів на пембролізумаб. Було 11 повних відповідей і 48 часткових відповідей, і ORR був аналогічним незалежно від типу раку.

Одним із випробувань, включених до схвалення FDA, було KEYNOTE-016, багатоцентрове випробування фази II, в якому оцінювали активність пембролізумабу у 41 пацієнта з метастатичним колоректальним раком dMMR, колоректальним раком з MMR, або неколоректальним раком dMMR, які отримували принаймні дві попередні лінії хіміотерапії.^{161,390} Імунозалежний ORR для пацієнтів з dMMR неколоректальним раком (n=9) становив 71% з імунозалежною виживаністю без прогресування (PFS) 67% на 20 тижні.³⁹⁰ Медіана PFS становила 5,4 місяця і ЗВ не була досягнута. Несприятливі явища, які становили клінічний інтерес, включали висипання або свербіж (24%), дисфункцію щитовидної залози (10%) та безсимптомний панкреатит (15%), які були подібними до тих, про які повідомлялося в інших дослідженнях із застосуванням пембролізумабу. У розширеному аналізі даних від 86 пацієнтів з пухлинами dMMR, що представляють 12 різних типів раку, включаючи рак шлунка, ORR становив 53%, при цьому 21% пацієнтів досягли повної відповіді.¹⁶¹ Нещодавно

опубліковане випробування KEYNOTE-158 досліджувало ефективність пембролізумабу у 233 пацієнтів з раніше лікованим поширеним неколоректальним раком MSI-H/dMMR (24 пацієнти мали рак шлунка).³⁹¹ Після медіани спостереження протягом 13,4 місяців ORR становив 34,3%. Медіана PFS та ЗВ становила 4,1 та 23,5 місяця відповідно. Несприятливі явища 3–5 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникли у 14,6% пацієнтів і включали один випадок летальної пневмонії.

Іншим схваленням FDA було схвалення пембролізумабу для лікування пацієнтів з рецидивуючою, місцево поширеною або метастатичною PD-L1-позитивною (CPS ≥ 1) аденокарциномою шлунка або EGJ, які прогресували після двох або більше попередніх ліній терапії, включаючи фторпіримідин і хіміотерапію, що містить платину, і, якщо необхідно, терапію, спрямовану на HER2.¹⁶⁴ Це схвалення було засновано на результатах двох досліджень KEYNOTE (KEYNOTE-012 і KEYNOTE-059). KEYNOTE-012 було багатоцентровим дослідженням фази Ib, яке оцінювало пембролізумаб у пацієнтів з PD-L1-позитивною рецидивуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або EGJ.⁴¹⁷ ORR становив 22%, а 13% пацієнтів мали несприятливі явища 3–4 ступеня, пов'язані з лікуванням, включаючи втому, пемфігоїд, гіпотиреоз, периферичну сенсорну нейропатію та пневмонію. Результати цього дослідження виправдовують вивчення монотерапії пембролізумабом у когорті фази II 1 дослідження KEYNOTE-059, яке включало 259 пацієнтів з аденокарциномою шлунка або EGJ, у яких було прогресування на двох або більше попередніх лініях терапії.¹⁶⁵ З пацієнтів з PD-L1-позитивні пухлини (n=143), ORR становив 15,5%, при цьому 2% пацієнтів досягли повної відповіді. Середня тривалість відповіді становила 16,3 місяця. Одно- та 2-річна ЗВ становила 24,6% та 12,5% відповідно.⁴¹⁸

Дослідження за участю когорт 2 і 3 випробування KEYNOTE-059 вивчали ефективність пембролізумабу першої лінії в комбінації з фторурацилом і цисплатином або в якості монотерапії.⁴¹⁹⁻⁴²¹ Після медіани спостереження 13,8 і 17,5 місяців відповідно ORR в когорті комбінованої терапії становив 60% порівняно з 25,8% у когорті монотерапії.⁴²² Несприятливі явища 3–4 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникли у 76% пацієнтів у когорті комбінованої терапії, тоді як у 22,6% пацієнтів у когорті монотерапії спостерігалися несприятливі явища 3–5 ступеня, пов'язані з лікуванням, включаючи один летальний результат, пов'язаний з пневмонією. Після медіани спостереження протягом 14 і 21 місяця для когорт 2 і 3, відповідно, підтверджені ORR становили 73,3% і 25,8%.⁴¹⁸ Одно- і 2-річна ЗВ становила 52% і 32% у когорті 2 і 63,6% і 40,1 % у когорті 3. Частота несприятливих явищ 3–5 ступеня, пов'язаних з лікуванням, становила 80% та 26% відповідно. Ці результати свідчать про те, що пембролізумаб в якості монотерапії або в комбінації з цисплатином і фторурацилом демонструє багатообіцяючу протипухлинну активність і прийнятну токсичність як терапія першої лінії для PD-L1-позитивного поширеного раку шлунка та EGJ. Лікування першої лінії пембролізумабом у комбінації з цисплатином і фторурацилом також буде досліджуватися в рандомізованому дослідженні KEYNOTE-590 фази III, в якому активно набираються учасники з поширеною аденокарциномою стравоходу, плоскоклітинним раком стравоходу та аденокарциномою EGJ Clinical Trial ID: NCT03189719).⁴²³

Дослідження фази III KEYNOTE-061 безпосередньо порівнювало монотерапію пембролізумабом з хіміотерапією у пацієнтів із поширеним раком шлунка або раком EGJ, який прогресував після терапії першої лінії комбінованими препаратами на основі фторпіримідину та платини.⁴²⁴ Пацієнти з PD-L1-позитивними пухлинами (CPS ≥ 1) були рандомізовані для отримання пембролізумабу (n = 196), або стандартної дози паклітакселу (n = 199). Медіана ЗВ становила 9,1 місяця для пембролізумабу та 8,3 місяця для паклітакселу (P = 0,0421). Медіана PFS становила 1,5 місяця та 4,1 місяця відповідно. Побічні явища 3–5 ступеня, пов'язані з лікуванням, виникли у 14% пацієнтів, які отримували пембролізумаб, порівняно з 35% пацієнтів, які отримували паклітаксел. Таким чином, хоча пембролізумаб не покращував ЗВ у

порівнянні з паклітакселом як терапією другої лінії для запущеного PD-L1-позитивного раку шлунка або EGJ, пембролізумаб мав кращий профіль безпеки та краще переносився пацієнтами. Doi та співавтори нещодавно проаналізували попередні дані з когорт поширеного раку стравоходу (n=23) дослідження KEYNOTE-028, багатокогортного дослідження фази Ib пембролізумабу у пацієнтів з PD-L1-позитивними поширеними солідними пухлинами, які першими зазнали невдачі терапії першої лінії.⁴²⁵ У пацієнтів з плоскоклітинним раком або аденокарциномою стравоходу або EGJ ORR становив 30%, а середня тривалість відповіді становила 15 місяців. За гістологічним підтипом ORR становив 28% для пацієнтів з плоскоклітинним раком і 40% для пацієнтів з аденокарциномою. Медіана виживаності без прогресування захворювання становила 1,8 місяця, а показники захворювання без прогресування за 6 та 12 місяців становили 30% та 22% відповідно. Медіана ЗВ становила 7 місяців, а показники ЗВ за 6 і 12 місяців становили 60% і 40% відповідно. Імуноопосередковані несприятливі явища 3 ступеня, включаючи зниження апетиту та зниження кількості лімфоцитів, виникли у 17% пацієнтів, але про несприятливі явища 4 ступеня не повідомлялося. У 2019 році FDA схвалило пембролізумаб для лікування другої лінії плоскоклітинного раку стравоходу з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10 на основі результатів досліджень KEYNOTE-180 і KEYNOTE-181¹⁶⁷ одностороннім лікуванням. У дослідженні KEYNOTE-180 фази II з однією групою, в якому оцінювали монотерапію пембролізумабом у 121 пацієнта з прогресуючим захворюванням після ≥ 2 попередніх ліній терапії, ORR становив 9,9% серед усіх пацієнтів.⁴²⁶ ORR становив 14,3% серед пацієнтів з плоскоклітинним раком стравоходу (n=63), 5,2 % серед пацієнтів з аденокарциномою (n=58), 13,8 % серед пацієнтів з PD-L1–позитивними пухлинами (n=58), та 6,3 % серед пацієнтів з PD-L1–негативними пухлинами (n = 63). Загалом 12,4% пацієнтів мали несприятливі явища 3–5 ступеня, пов’язані з лікуванням, і п’ять пацієнтів припинили лікування через токсичність. Довгострокові результати продемонстрували стійку клінічну користь пембролізумабу в лікуванні цієї популяції.⁴²⁷ Ці результати продемонстрували ефективність і переносимість пембролізумабу як терапії третьої лінії або наступної терапії при тяжкому попередньо лікованому раку стравоходу з високою експресією PD-L1. У дослідженні III фази KEYNOTE-181 оцінювали пембролізумаб у порівнянні з хіміотерапією за вибором дослідника (доцетаксел, паклітаксел або іринотекан) в якості терапії другої лінії у 628 пацієнтів з поширеним плоскоклітинним раком або аденокарциномою стравоходу або EGJ.¹⁶⁶ Пацієнти (401 з плоскоклітинним раком і 222 з PD-L1 CPS ≥ 10) були рандомізовані на пембролізумаб або хіміотерапію, а рандомізацію стратифікували за гістологією (плоскоклітинний рак проти аденокарциноми) та регіоном (Азія проти решти світу). Пембролізумаб значно покращив медіану ЗВ (9,3 проти 6,7 місяців; $P=0,007$) і 12-місячну ЗВ (43% проти 20%) порівняно з хіміотерапією у пацієнтів з плоскоклітинним раком стравоходу з PD-L1 CPS ≥ 10 . Менше пацієнтів мали побічні ефекти 3–5 ступеня, пов’язані з лікуванням пембролізумабом, порівняно з хіміотерапією (18% проти 41%). Ці дані свідчать про те, що пембролізумаб може бути ефективною терапією другої лінії для пацієнтів з поширеним плоскоклітинним раком стравоходу з PD-L1 CPS ≥ 10 , з більш сприятливим профілем безпеки, ніж хіміотерапія.

Згідно з дослідженнями KEYNOTE пембролізумаб демонструє контрольовану токсичність і багатообіцяючу протипухлинну активність у пацієнтів з попередньо лікованою PD-L1-позитивною або MSI-H/dMMR поширеною аденокарциномою гастроєзофагеального відділу. Додаткові випробування пембролізумабу при раку шлунка і стравоходу тривають. Будь ласка, відвідайте <https://keynoteclinicaltrials.com> для отримання додаткової інформації щодо поточних досліджень пембролізумабу KEYNOTE у пацієнтів з раком шлунка, стравоходу або EGJ.

Ентректиніб і ларотректиніб

Злиття генів за участі *NTRK1*, *NTRK2* або *NTRK3* кодують злиті білки TRK (TRKA, TRKB, TRKC), які мають підвищену функцію кінази і причетні до онкогенезу багатьох солідних пухлин, включаючи голову та шию, щитовидну залозу, м'які тканини, легені та товсту кишку.^{393,428} Хоча це вважається надзвичайно рідкісним при раку шлунково-стравохідного тракту, один випадок надає докази того, що злиття генів NTRK дійсно відбуваються при аденокарциномі шлунка і може асоціюватися з агресивним фенотипом.⁴²⁹⁻⁴³¹ Ще не опубліковано жодного такого звіту про злиття генів NTRK при раку стравоходу або EGJ.

У 2018 році FDA представила прискорене схвалення інгібітора TRK ларотректинібу для лікування дорослих та дітей (віком ≥ 12 років) з солідними пухлинами, які мають злиття гена NTRK без відомої мутації набутої резистентності, які є або метастатичним або коли хірургічне втручання може призвести до серйозної захворюваності та у яких немає задовільних альтернативних методів лікування або у яких рак прогресував після лікування.⁴¹¹ Це друге в історії схвалення FDA для лікування пацієнтів з раком було засновано на даних трьох багатоцентрових одноцентрових клінічних випробувань з однією групою. Пацієнти з проспективно ідентифікованими раковими пухлинами з позитивним злиттям гена NTRK були включені в один із трьох протоколів: дослідження фази I за участю дорослих (LOXO-TRK-14001), дослідження фази I–II за участю дітей (SCOUT) та дослідження фази II за участю підлітків та дорослих (NAVIGATE).³⁹³ Всього 55 пацієнтів з неоперабельними або метастатичними солідними пухлинами, що містять злиття гена NTRK, у яких спостерігалось прогресування захворювання після системної терапії, були включені до трьох протоколів і отримували лікування ларотректинібом. Найбільш поширеними типами раку були пухлини слинних залоз (22%), саркома м'яких тканин (20%), фібросаркома у дітей (13%) та рак щитовидної залози (9%). ORR у трьох дослідженнях становив 75%, а рівень повної відповіді – 22%. При середній тривалості спостереження 9,4 місяця 86% пацієнтів з відповіддю або продовжували лікування ларотректинібом, або перенесли операцію з метою лікування. Через 1 рік 71% відповідей тривали, а 55% пацієнтів залишалися без прогресування. Тривалість відповіді становила ≥ 6 місяців у 73%, ≥ 9 місяців у 63% і ≥ 12 місяців у 39% пацієнтів. На момент аналізу даних не було досягнуто середньої тривалості відповіді та не було досягнуто виживаності без прогресування. Несприятливі явища були переважно I ступеня, найбільш поширеними були підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), блювання, запор та запаморочення. У дослідженнях SCOUT (Ідентифікатор клінічного випробування: NCT02637687) і NAVIGATE (Ідентифікатор клінічного випробування: NCT02576431) все ще активно набирають пацієнтів з пухлинами, позитивними щодо злиття гена NTRK.

У 2019 році FDA схвалила другий інгібітор TRK, ентректиніб, для тих же показань, що і ларотректиніб, а також для дорослих пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легені, у яких пухлини є ROS1-позитивними.⁴¹⁰ Схвалення ентректинібу для лікування пухлин з позитивним злиттям гена NTRK базувалося на даних трьох багатоцентрових клінічних випробувань фази I та фази II з однією групою. Всього 54 пацієнти віком від 18 років з метастатичними або місцево поширеними солідними пухлинами з позитивним злиттям гена NTRK були включені до одного з трьох протоколів (ALKA-372-001, STARTRK-1 або STARTRK-2).³⁹² Загальними представленими типами раку були саркома, метастатичний недрібноклітинний рак легені, аналогова секреторна карцинома молочної залози, рак молочної залози, щитовидної залози та колоректальний рак. ORR у трьох дослідженнях становив 57%, а рівень повної відповіді – 7%. Тривалість відповіді становила ≥ 6 місяців у 68% пацієнтів і ≥ 12 місяців у 45% пацієнтів. Середня тривалість відповіді становила 10 місяців. Найпоширенішими несприятливими явищами 3–4 ступеня, пов'язаними з лікуванням, були збільшення ваги та анемія, тоді як найпоширенішими серйозними несприятливими явищами, пов'язаними з

лікуванням, були розлади нервової системи. STARTRK-2 (Ідентифікатор клінічного випробування: [NCT02568267](#)) все ще активно набирає пацієнтів з пухлинами, позитивними щодо злиття гена NTRK.

Ці дані демонструють, що ентректиніб і ларотректиніб викликають тривалі та клінічно значущі реакції у пацієнтів з позитивними на злиття гена NTRK пухлинами з контрольованими профілями безпеки. Тому ентректиніб і ларотректиніб рекомендуються як варіанти лікування другої лінії або наступних методів лікування пацієнтів з солідними пухлинами, позитивними щодо злиття гена NTRK.

Рекомендації з лікування

Лікування пацієнтів з раком стравоходу та EGJ вимагає досвіду в кількох дисциплінах, включаючи хірургічну онкологію, медикаментозну онкологію, гастроентерологію, променеви онкологію, радіологію та патологію. Крім того, бажаною є наявність служб харчування, соціальних працівників, медсестер, спеціалістів з паліативної допомоги та інших допоміжних дисциплін. Таким чином, експертна група вірить в інфраструктуру, яка заохочує приймати рішення про багатопрофільне лікування представниками всіх дисциплін, які допомагають пацієнтам з раком стравоходу. Рекомендації, представлені мультидисциплінарною командою, можна вважати рекомендаціями для первинної групи лікуючих лікарів. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи мультидисциплінарного командного підходу до раку шлунково-стравохідного відділу* в алгоритмі.

Обстеження

Пацієнти, у яких вперше виявили діагноз, повинні пройти повний анамнез та фізикальне обстеження, загальний аналіз крові (ЗАК), комплексний хімічний профіль та ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з біопсією первинної пухлини. Гістологічна оцінка необхідна для правильної діагностики плоскоклітинного раку або аденокарциноми; ступінь поширення пухлини в EGJ та кардію має бути чітко задокументовано, де це можливо. Також слід провести КТ (з пероральним та внутрішньовенним контрастуванням) грудної клітки та черевної порожнини. КТ органів малого тазу з контрастуванням слід проводити за клінічними показаннями. Якщо метастатична хвороба не виявлена, рекомендується оцінка EUS та FDG-PET/CT від основи черепа до середини стегна. ER необхідна для точного визначення стадії раку на ранніх стадіях (T1a або T1b); рак на ранніх стадіях найкраще діагностувати за допомогою ER. ER також може бути терапевтичною при ранній стадії захворювання. MSI за допомогою ПЛР, MMR за допомогою ІНС, HER2 та тестування PD-L1 рекомендується під час діагностики, якщо задокументовано або підозрюється метастатична хвороба. Біопсію метастатичного захворювання слід виконувати за клінічними показаннями. Оцінку типу пухлини Siewert також слід включати як частину початкового обстеження у всіх пацієнтів з аденокарциномою EGJ.^{73,74} Якщо пухлина розташована на або вище кіля і немає ознак метастатичного захворювання, слід виконати бронхоскопію (включаючи біопсію будь-якої аномалії та цитологію змивів). Для пацієнтів, у яких верхні відділи шлунково-кишкового тракту неможливо візуалізувати, альтернативним варіантом є дослідження з подвійним контрастуванням з барієм верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Оцінка харчування та консультування, а також поради щодо відмови від куріння, консультування та медикаментозна терапія (за показаннями) рекомендовані для всіх пацієнтів. Настанови також рекомендують проводити скринінг сімейної історії раку стравоходу або EGJ. Звернення до фахівця з онкологічної генетики рекомендується тим, у кого в анамнезі є сімейний або відомий синдром високого ризику раку стравоходу та EGJ. Для отримання додаткової інформації див. *Принципи*

оцінки генетичного ризику раку стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання (EGJ) в алгоритмі.

Початкове обстеження дозволяє розділити пацієнтів на дві групи клінічних стадій:

- Місцево-регіонарний рак (стадія I–III)
- Метастатичний рак (IV стадія)

Додаткова оцінка

Необхідні додаткові оцінки, щоб оцінити стан здоров'я пацієнта, його здатність перенести велику операцію та доцільність резекції. Ці оцінки можуть включати дослідження функції легенів, серцеві тести та оцінку харчування. Лапароскопія необов'язкова для аденокарциноми EGJ, якщо немає ознак метастатичного захворювання. Колоноскопія може бути виправданою, якщо інтерпозиція товстої кишки планується як частина хірургічної процедури. Ангіограму верхньої брижової артерії слід розглядати лише у окремих пацієнтів, коли планується інтерпозиція товстої кишки. Додаткова оцінка дає змогу пацієнтам з місцево-регіонарним раком додатково класифікуватися на такі групи:

- Придатні для хірургічного втручання
- Хірургічне втручання не показане пацієнтам (за станом здоров'я не можуть перенести серйозну операцію або відповідні за станом здоров'я пацієнти, які відмовляються від операції). Кандидатам на хірургічне втручання слід розглянути можливість використання зонда для ентерального харчування для хірургічного лікування для передопераційної підтримки харчування. Переважною є еюностомічна трубка, але для пацієнтів з пухлинами стравоходу шийного відділу, які отримують радикальну хіміопроменеву діагностику, або для пацієнтів з неоперабельним захворюванням, можна розглянути можливість введення черезшкірної гастростомічної трубки. Перед встановленням черезшкірної гастростомічної трубки рекомендується мультидисциплінарна експертиза. Підхід, терміни та розташування трубки для харчування слід обговорити з хірургом до її встановлення.

Первинне лікування

Пацієнти, які підходять за станом здоров'я: плоскоклітинний рак

Ендоскопічна терапія (ER з або без абляції) є кращим основним варіантом лікування для пацієнтів з пухлинами pTis або pT1a. Абляція може бути доцільною у пацієнтів з пухлинами pTis. Наявні дані вказують на те, що абляція після ER може бути ефективною для повного видалення ранніх стадій плоскоклітинного раку стравоходу.^{207,432} Езофагектомія також показана у пацієнтів з великими пухлинами pTis або pT1a, особливо з ураженням вузлів, які не контролюються адекватно за допомогою ER з абляцією.²⁴² Езофагектомія є рекомендованим варіантом первинного лікування для пацієнтів з пухлинами pT1b, N0 та ураженнями cT1b–cT2, N0 низького ризику (<3 см у діаметрі та добре диференційованими). Передопераційна хіміопроменева терапія (для пухлин стравоходу нешийного відділу) та радикальна хіміопроменева терапія (для пухлин стравоходу шийного відділу) рекомендуються для пацієнтів з пухлинами cT2, N0 високого ризику (LVI, ≥ 3 см, низько диференційовані) і пухлин cT1b–cT2, N+ або cT3–cT, будь-яких N пухлин.^{315,318} Бажано гістологічне підтвердження підозрілих позитивних вузлів. Радикальна хіміопроменева терапія є відповідним варіантом для пацієнтів, які відмовляються від операції.^{286,339,433} Радикальна хіміопроменева терапія також рекомендована пацієнтам з пухлинами cT4b (неоперабельними) і іноді може полегшити хірургічну резекцію у деяких пацієнтів.⁴³⁴ У разі інвазії в трахею, великі судини або серце можна розглядати лише хіміотерапію.

Пацієнти, які за станом здоров'я підходять: аденокарцинома

Варіанти первинного лікування пацієнтів з аденокарциномою pTis, pT1a або pT1b, N0 подібні варіантам, що описані вище для плоскоклітинного раку. Деякі поверхневі пухлини pT1b можна контролювати за допомогою ER з подальшою абляцією, тоді як більш інвазивні пухлини pT1b, особливо з ураженнями вузлів, які не контролюються адекватно ER з абляцією, можуть вимагати езофагектомії.²⁴² Езофагектомія також показана у пацієнтів з пухлинами cT1b–cT2, N0 низького ризику (<3 см в діаметрі та добре диференційованими). Первинні варіанти лікування пацієнтів з пухлинами cT2, N0 високого ризику (LVI, ≥3 см, погано диференційовані) і cT1b–cT2, N+ або cT3–cT4a, будь-якими N включають передопераційну хіміопроменеву терапію (категорія 1; бажано),¹⁶⁹ радикальну хіміопроменеву терапію (тільки для пацієнтів, які відмовляються від операції),^{286,298,339} періопераційну хіміотерапію,^{170,292} або передопераційну хіміотерапію.²⁹⁴ Бажано гістологічне підтвердження підозрілих позитивних вузлів. Радикальна хіміопроменева терапія є основним варіантом лікування пацієнтів з пухлинами cT4b (неоперабельні) і іноді може сприяти хірургічній резекції у окремих пацієнтів.⁴³⁴ Хіміотерапію можна розглядати лише в умовах інвазії в трахею, магістральні судин або серце.

Кандидати на нехірургічні втручання

Ендоскопічна терапія (ER з або без абляції) є рекомендованим основним варіантом лікування пацієнтів з плоскоклітинним раком або аденокарциномами pTis, pT1a або pT1b, N0. Абляція може не знадобитися, якщо всі пухлини повністю видалені ER. Абляція самостійно може бути відповідним варіантом для пацієнтів з пухлинами pTis. Радикальна хіміопроменева терапія рекомендована кандидатам на нехірургічне втручання з cT1b–cT4b, будь-якими пухлинами N, які можуть перенести хіміопроменеву терапію. Паліативна ПТ або паліативна/найкраща підтримуюча терапія є відповідними варіантами для кандидатів на нехірургічне втручання, які не можуть перенести хіміопроменеву терапію.

Оцінка відповіді та додаткове лікування

Додаткові варіанти лікування засновані на оцінці відповіді на первинне лікування. Сканування FDG-PET/CT корисні для оцінки пацієнтів після хіміопроменевої терапії для виявлення віддалених лімфатичних і гематогенних метастазів.^{57,66} Тому оцінку за допомогою FDG-PET/CT (бажано) або FDG-PET слід проводити через ≥5-8 тижнів після завершення передопераційної терапії та до операції. Рекомендується КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням, але не є обов'язковим, якщо була зроблена FDG-PET/CT. КТ органів малого тазу з контрастуванням може бути розглянутий для дистальних уражень, якщо є клінічні показання. Ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та біопсія рекомендуються після остаточної хіміопроменевої терапії, але необов'язкова після передопераційної хіміопроменевої терапії, якщо планується операція.

Пацієнтам без ознак захворювання після передопераційної хіміопроменевої терапії рекомендована езофагектомія (переважно при аденокарциномі) або спостереження (категорія 2B). Езофагектомія є кращою для пацієнтів зі стійким місцевим захворюванням після передопераційної хіміопроменевої терапії. Пацієнти без ознак захворювання після радикальної хіміопроменевої терапії повинні проходити спостереження, тоді як стравохідоктомія є кращою для пацієнтів зі стійким місцевим захворюванням після радикальної хіміопроменевої терапії. Крім того, пацієнтам зі стійким місцевим захворюванням або неоперабельним/метастатичним захворюванням після передопераційної або радикальної хіміопроменевої терапії можна призначити паліативну/найкращу підтримуючу терапію.

Післяопераційне ведення

Післяопераційне лікування засновується на хірургічних краях, стадії патологічної пухлини, стані вузла, гістології та попередньому лікуванні. Компоненти післяопераційного лікування не були встановлені в рандомізованих дослідженнях для пацієнтів з раком стравоходу. Доступні докази використання післяопераційної хіміопроменевої та післяопераційної хіміотерапії отримані з проспективних рандомізованих досліджень за участю пацієнтів з раком шлунка.²⁹⁵⁻²⁹⁷

Пацієнти з плоскоклітинним раком, які не отримували передопераційну хіміопроменеву терапію

Спостереження рекомендується для пацієнтів з резекцією R0 (без раку на краях резекції), незалежно від статусу їх вузлів. Пацієнтів з резекцією R1 (мікроскопічний залишковий рак) або R2 (макроскопічний залишковий рак або M1) слід лікувати хіміопроменевою терапією на основі фторпіримідину. Крім того, пацієнти з резекцією R2 можуть отримати паліативне лікування.

Пацієнти з плоскоклітинним раком, які отримали передопераційну хіміопроменеву терапію

Рекомендується спостереження за пацієнтами з резекцією R0, незалежно від статусу їх вузлів. Пацієнти з резекцією R1 або R2 повинні перебувати під наглядом до прогресування захворювання або отримувати паліативне лікування.

Пацієнти з аденокарциномою, які не отримували передопераційну хіміопроменеву або хіміотерапію

Пацієнтам з резекцією R0 та негативним станом вузла рекомендується спостереження. Хіміопроменева терапія є альтернативним варіантом для пацієнтів з пухлинами pT3–pT4a або вибраних пацієнтів з пухлинами pT2 у нижньому відділі стравоходу чи EGJ та ознаками високого ризику (категорія 2B).^{295,296} Характеристики високого ризику включають низькодиференційований рак або рак вищого ступеня, LVI, періневрально інвазію або вік <50 років. Пацієнтам з резекцією R0 і позитивним станом вузла рекомендується хіміопроменева або хіміотерапія.^{295,296} Пацієнти з резекцією R1 повинні отримати хіміопроменеву терапію, тоді як пацієнти з резекцією R2 можуть отримати або хіміопроменеву, або паліативну терапію.

Пацієнти з аденокарциномою, які отримали передопераційну хіміопроменеву або хіміотерапію

Спостереження до початку прогресування захворювання рекомендується для пацієнтів з резекцією R0, які отримували передопераційну хіміотерапію або хіміопроменеву терапію, незалежно від статусу їх вузлів. Хіміотерапія, якщо проводиться в періопераційному періоді, є рекомендацією категорії 1 для пацієнтів з негативним або позитивним вузлом R0. Виходячи з поточних даних, ад'ювантна хіміопроменева терапія не рекомендована пацієнтам з позитивним вузлом після резекції R0.

Пацієнти з резекцією R1 або R2 повинні проходити хіміопроменеву терапію, якщо її не проводили до операції. Крім того, пацієнтів з резекцією R1 можна спостерігати до прогресування захворювання або розглядати можливість повторної резекції. Паліативне лікування є альтернативним варіантом для пацієнтів із резекцією R2.

Спостереження/нагляд

За всіма пацієнтами слід систематично спостерігати. Проте стратегії спостереження після успішної місцевої терапії раку стравоходу та EGJ залишаються суперечливими, без жодних доказів високого рівня, які б керували розробкою алгоритмів, які б збалансували переваги та ризику (включаючи вартість) у цій когорті. Стратегії спостереження за конкретними етапами, надані в цій настанові, засновані на наявних на даний момент даних ретроспективних досліджень^{308,435- 439} та консенсусі експертів. Хоча приблизно 90% рецидивів відбуваються протягом перших 2 років після завершення місцевої терапії, потенційно можливі рецидиви іноді виявляються через >5 років після місцевої терапії. Таким чином, хоча рутинне спостереження за раком стравоходу/EGJ, як правило, не рекомендується протягом більше ніж 5 років після закінчення лікування, можна розглянути можливість додаткового спостереження через 5 років на основі факторів ризику та супутніх захворювань. Відмінності в спостереженні на ранніх стадіях захворювання відображають гетерогенний потенціал рецидиву та ЗВ.^{210,440-445}

Наприклад, тоді як повністю вилікувані захворювання Tis і T1a, N0 мають прогноз, наблизений до неракової когорти, стан захворювання T1b не є досить належним. Таким чином, рекомендації щодо спостереження відрізняються залежно від глибини інвазії, а також від методу лікування, який отримує пацієнт.

Загалом, спостереження за безсимптомними пацієнтами повинно включати повний анамнез та фізикальне обстеження кожні 3-6 місяців протягом перших 2 років, кожні 6-12 місяців протягом 3-5 років, а потім щорічно. За клінічними показаннями слід виконувати ЗАК, хімічний профіль, ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з біопсією та візуалізацію. Крім того, деяким пацієнтам може знадобитися розширення стриктури анастомозу або стриктури, викликаної хіміопроменевою терапією. Рекомендується також оцінка харчування та консультування.

Стадія 0–I (Tis, T1a і T1b)

Настанови, засновані на доказах, не були розроблені для всіх стадій повністю вилікуваного раку стравоходу ранньої стадії. Рекомендації щодо нагляду, викладені в настановах, засновані на наявних доказах випробувань та поточній практиці. Пацієнтам з пухлинами ранньої стадії (Tis, T1a і T1b), лікованими EP/абляцією або хіміопроменевою терапією, рекомендується ендоскопічне спостереження з езофагогастроуденоскопією (EGD). EUS у поєднанні з EGD можна розглядати для пацієнтів з пухлинами T1b, які лікуються за допомогою EP/абляції. Пацієнтам з пухлинами Tis, T1a і T1b, яким виконували езофагектомію, EGD слід виконувати за клінічними показаннями на основі симптомів. Крім того, під час спостереження за пацієнтами з пухлинами T1b слід розглянути методи візуалізації (КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням, якщо немає протипоказань). Однак методи візуалізації в якості інструментів спостереження не рекомендуються пацієнтам з пухлинами Tis і T1a.

Див. *Принципи спостереження - Таблиця 1* в алгоритмі конкретних рекомендацій.

Стадія II–III (T2–T4a, N0–N+, T4b)

Місцево-регіонарний рецидив є поширеним після бімодальної терапії (радикальна хіміопроменева терапія),⁴³⁸ що робить EGD цінним інструментом спостереження у цих пацієнтів. Оскільки більшість рецидивів (95%) відбувається протягом 2 років після завершення місцевої терапії, звичайне спостереження протягом принаймні 24 місяців рекомендується для пацієнтів з T2–T4b, будь-якими N пухлинами після бімодальної терапії. Дослідження візуалізації (КТ грудної клітки/черевної порожнини з контрастуванням, якщо немає протипоказань) слід розглядати кожні 6 місяців протягом до 2 років, якщо пацієнт, ймовірно,

буде переносити додаткову терапію з метою лікування рецидиву.⁴³⁸ EGD слід проводити кожні 3-6 місяців протягом перших 2 років, кожні 6 місяців на третій рік, а потім за клінічними показаннями.

Оскільки більшість рецидивів (90%) відбувається протягом 3 років після операції, звичайне спостереження протягом принаймні 36 місяців рекомендується для пацієнтів з T2–T4b, будь-якими N пухлинами після терапії з застосуванням трьох методів. Однак, оскільки місцево-регіонарний рецидив є відносно рідкісним після терапії трьома методами, а більшість рецидивів просвіту можна виявити за допомогою рутинних візуалізаційних досліджень, спостереження за допомогою EGD слід проводити лише за клінічними показаннями кожні 6 місяців протягом щонайменше 2 років, якщо пацієнт, ймовірно, перенесе додаткову терапію з метою лікування рецидиву. Якщо у пацієнта з'являються симптоми, рекомендується позапланове обстеження.

Для отримання конкретних рекомендацій див. *Принципи спостереження - Таблиця 2* в алгоритмі.

Неоперабельне, місцево поширене, рецидивуюче або метастатичне захворювання

Якщо після попередньої хіміопроменевої терапії розвивається місцево-регіонарний рецидив, клініцист повинен визначити, чи придатний пацієнт за станом здоров'я до хірургічного втручання та чи рецидив піддається резекції. Якщо обидва критерії дотримані, залишається варіант езофагектомії. Одночасна хіміопроменева терапія (бажано), хірургічне втручання, хіміотерапія та паліативне лікування/найкраща підтримуюча терапія є рекомендованими варіантами для пацієнтів, у яких розвивається місцево-регіонарний рецидив після попередньої езофагектомії та раніше не отримували хіміопроменевої терапії. Ті, хто за медичними показаннями не можуть перенести серйозну операцію, і ті, у кого розвивається неоперабельний або метастатичний рецидив, повинні отримати паліативне лікування. Якщо цього не було зроблено раніше, пацієнтам з підозрою на метастазування слід проводити тест MSI за допомогою ПЛР/MMR за допомогою ІНС, HER2 (тільки для аденокарциноми) та PD-L1.

Паліативне лікування та найкраща підтримуюча терапія завжди показані пацієнтам з неоперабельним місцево поширеним, рецидивуючим або метастатичним захворюванням. Рішення запропонувати паліативну/найкращу підтримуючу допомогу окремо або разом із системною терапією залежить від стану пацієнта. Для оцінки стану пацієнтів з раком зазвичай використовуються шкала стану здоров'я пацієнта Східної спільної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG PS)) і шкала стану здоров'я Карнофського Karnofsky Performance Status Scale (KPS).⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Пацієнти з вищими балами за шкалою ECOG PS вважаються такими, хто має гірший стан, тоді як нижчі показники за KPS пов'язані з гіршою виживаністю щодо більшості серйозних захворювань. Пацієнтам з балом за шкалою Karnofsky Performance Status Scale (KPS) <60% або балом за шкалою Східної спільної онкологічної групи ECOG PS ≥ 3 слід запропонувати лише паліативну/найкращу підтримуючу терапію.

Системну терапію можна запропонувати на додаток до паліативної/найкращої підтримуючої допомоги пацієнтам з кращим станом здоров'я (бал KPS $\geq 60\%$ або бал ECOG PS ≤ 2).

Користь системної терапії для виживаності порівняно з лише паліативною/найкраще підтримуючою терапією була продемонстрована в невеликих когортах пацієнтів з аденокарциномою стравоходу або EGJ, включених у дослідження аденокарциноми шлунка.^{348,349} У рандомізованому дослідженні III фази додавання доцетакселу до найкращої підтримуючої терапії асоціювалося з користю щодо виживаності пацієнтів з поширеною аденокарциномою стравоходу (n=33), EGJ (n=59) або шлунка (n=76), які прогресували після

або протягом 6 місяців комбінованої хіміотерапії препаратами на основі платину та фторпіримідину.³⁴⁸ Після медіани спостереження протягом 12 місяців медіана ЗВ становила 5,2 місяця для пацієнтів у групі доцетакселу та найкращої підтримуючої терапії порівняно з 3,6 місяця для тих, хто отримував найкращу підтримуючу терапію ($P=0,01$). В іншому рандомізованому дослідженні фази III додавання хіміотерапії другої лінії іринотеканом значно подовжує ЗВ у порівнянні з найкращою підтримуючою терапією лише у пацієнтів з метастатичним або місцево поширеним раком шлунком або аденокарциномою EGJ ($n=40$).³⁴⁹ Медіана виживаності становила 4 місяці в групі, яка отримувала іринотекан і найкращу підтримуючу терапію, порівняно з 2,4 місяцями в групі, яка отримувала найкращу підтримуючу терапію. Однак дослідження було закрито передчасно через поганий набір пацієнтів.

Кокранівський систематичний огляд бази даних п'яти рандомізованих контрольованих досліджень за участю 750 пацієнтів з поширеним раком стравоходу або EGJ продемонстрував користь щодо ЗВ пацієнтів, які отримують хіміотерапію та/або таргетну терапію та найкращу підтримуючу терапію в порівнянні з тими, хто отримує найкращу підтримуючу терапію.³⁵⁰ Було виявлено більш ніж одним дослідженням, що єдиний препарат рамуцирумаб був засобом, який покращував як ЗВ, так і виживаність без прогресування. Хоча додавання паліативної хіміотерапії або таргетної терапії збільшувало частоту несприятливих явищ ≥ 3 ступеня, смертність, пов'язана з лікуванням, не збільшилася. Важливо, що якість життя, за повідомленнями пацієнтів, часто покращувалася при додаванні системної терапії до найкращої підтримуючої терапії. Таким чином, додавання системної терапії до найкращої підтримуючої терапії може покращити якість життя та може продовжити виживаність пацієнтів з поширеним раком стравоходу або EGJ.

Див. *Принципи системної терапії в алгоритмі*, щоб отримати повний список конкретних схем лікування неоперабельного місцево поширеного, рецидивуючого або метастатичного захворювання. Деякі схеми хіміотерапії та схеми дозування, включені в рекомендації, засновані на екстраполяції з опублікованої літератури та клінічної практики.

Дефіцит кальцію фолінат

Кальцію фолінат показаний за певними схемами на основі фторурацилу. Проте, зараз у Сполучених Штатах спостерігається дефіцит кальцію фолінат.⁴⁴⁹ Немає конкретних даних, які б керували менеджментом за цих обставин, і всі запропоновані стратегії є емпіричними. Одним з них є використання кальцію фолінат, який широко використовується в Європі. Доза кальцію фолінат 200 мг/м² еквівалентна 400 мг/м² стандартного кальцію фолінат. Іншим варіантом є застосування нижчих доз кальцію фолінат у всіх пацієнтів, оскільки нижчі дози, ймовірно, будуть настільки ж ефективними, як і більш високі, згідно з кількома дослідженнями у пацієнтів з колоректальним раком.⁴⁵⁰⁻⁴⁵² Однак експертна група рекомендує використовувати ці схеми без кальцію фолінат в ситуації, коли кальцію фолінат недоступний.

Паліативна/найкраща підтримуюча терапія

Цілями паліативної/найкращої підтримуючої допомоги є запобігання, зменшення та полегшення страждань та покращення якості життя пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, незалежно від стадії захворювання чи потреби в інших методах лікування. У пацієнтів з поширеним або метастатичним раком стравоходу або EGJ паліативна/найкраща підтримуюча допомога забезпечує полегшення симптомів та покращення загальної якості життя та може призвести до продовження життя. Це особливо вірно, коли використовується комплексний міждисциплінарний підхід. Тому заохочується комплексний міждисциплінарний підхід до паліативної/найкращої підтримки пацієнтів з раком стравоходу та EGJ.

Дисфагія

Дисфагія є найпоширенішим симптомом у пацієнтів з раком стравоходу, особливо з місцево поширеним захворюванням. Дисфагія найчастіше виникає через непрохідність, але також може бути пов'язана з порушенням моторики, пов'язаного з пухлиною. Оцінка ступеня захворювання та тяжкості порушення ковтання, переважно за допомогою стандартизованої шкали оцінок,⁴⁵³ є важливою для початку відповідних заходів для довгострокового полегшення дисфагії у пацієнтів з раком стравоходу. Хоча доступні різні варіанти лікування дисфагії, оптимальне лікування все ще обговорюється. Настійно рекомендується індивідуальне лікування дисфагії, пов'язаної з раком стравоходу. Пацієнтів з дисфагією, які не є кандидатами на лікувальну операцію, слід розглянути для полегшення їх симптомів. Паліативного ведення дисфагії можна досягти за допомогою комплексних методів, хоча розміщення постійного або тимчасового металевго стента, що сам розкривається (self-expandable metallic stent (SEMS)) є найпоширенішим і може досягти довгострокових результатів.²⁵⁴ Однак у рекомендаціях наголошується, що розміщення стента, як правило, не рекомендується пацієнтам, які є кандидатами на хірургічне втручання через занепокоєння, що побічні явища, пов'язані зі стентом, можуть перешкодити подальшому хірургічному лікуванню.

Клінічне дослідження за участю 45 пацієнтів з карциномою стравоходу показало, що тимчасове розміщення SEMS з одночасною ПТ значно зменшило загальну кількість пацієнтів з ≥ 1 ускладненням ($P=0,042$) і збільшило результати виживаності без прогресування захворювання і ЗВ ($P=0,005$ і $P=0,001$ відповідно) порівняно з розміщенням постійних стентів.⁴⁵⁴ Крім того, було показано, що стенти з мембранним покриттям, мають значно кращий паліативний ефект, ніж звичайні голі металеві стенти через знижену швидкість росту пухлини, що, у свою чергу, пов'язано з нижчими показниками ендоскопічного повторного втручання з приводу дисфагії.²⁵⁴ Однак оптимальний розмір покриття для запобігання повторної непрохідності невідомий. У недавньому дослідженні 98 пацієнтів із злоякісною дисфагією, рандомізованих для встановлення повністю або частково покритого SEMS, не було суттєвої різниці в повторній обструкції між двома типами стентів (19% для повністю покритого SEMS проти 22% для частково покритого SEMS $P=0,65$).⁴⁵⁵ Час виникнення рецидиву непрохідності та частота небажаних явищ також були подібними. Інше нещодавнє дослідження, що вивчало зміщення стентів, не виявило суттєвих відмінностей ні у відстані зміщення, ні в частоті зміщення між двома типами стентів.⁴⁵⁶ Однак спостерігалася тенденція до кращого полегшення дисфагії з застосуванням повністю покритих стентів, що виміряли за балами дисфагії Watson і Ogilvie ($P=.081$ і $P=.067$ відповідно). Ці результати свідчать про те, що повністю покритий SEMS може не знижувати частоту повторної обструкції або зміщення стента порівняно з частково покритим SEMS, але може бути більш ефективним для полегшення дисфагії.

Оптимальний діаметр стента, необхідний для ефективного полегшення дисфагії у пацієнтів з раком стравоходу, також невідомий. Хоча є дані, що свідчать про нижчі показники зміщення та повторної обструкції при розширюваних металевих стентах більшого діаметру, може бути вищий ризик ускладнень, пов'язаних зі стентом.⁴⁵⁷ У проспективному дослідженні 100 пацієнтів з неоперабельним раком стравоходу були рандомізовані для отримання SEMS з діаметром отвору (шафту) 18 або 23 мм, але ідентичної конструкції, і спостерігалися до смерті.⁴⁵⁸ Дисфагія полегшилася після встановлення стента у 95% пацієнтів в обох групах. Частота несприятливих явищ була однаковою в обох групах, але спостерігалася тенденція до кращої виживаності в групі з меншим діаметром діаметра (медіана виживаності 5,9 проти 3 місяців; $P=0,10$). Через 6 місяців кумулятивна частота повторної дисфагії становила 38% проти 47% у групі меншого та більшого діаметра відповідно ($P=0,23$). Ці дані свідчать про те, що SEMS стравоходу малого та великого діаметрів забезпечують подібне полегшення дисфагії з тенденцією до збільшення виживаності при використанні стентів малого діаметру.

У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні III фази порівнювали ефективність хіміопроменевої терапії та лише ПТ для полегшення злоякісної дисфагії у 220 пацієнтів з раком стравоходу.⁴⁵⁹ Паліативна хіміопроменева терапія показала невелике, але статистично незначуще збільшення відсотка пацієнтів, у яких спостерігалось полегшення дисфагії порівняно з лише ПТ (45% проти 35%; $P = .13$), з мінімальними покращеннями показників виживаності без прогресування (4,1 проти 3,4 місяця; $P=0,58$) та ЗВ (6,9 проти 6,7 місяців; $P=0,88$). Проте пацієнти, які отримували хіміопроменеву терапію, мали значно вищі показники токсичності 3–4 ступеня, ніж пацієнти, які отримували тільки ПТ (36% проти 16%; $P = .0017$). Тому лише короткий курс ПТ може бути використаний для полегшення симптомів дисфагії у пацієнтів з раком стравоходу, які не є кандидатами на встановлення SEMs, у тому числі у тих, кому буде проведено хірургічне втручання.

Непрохідність

Для пацієнтів із тяжкою непрохідністю стравоходу (тих, хто здатний ковтати тільки рідину), варіанти лікування включають розміщення повністю або частково покритого SEMs під контролем ендоскопії або флюороскопії, як описано вище, а також ендоскопічне розширення просвіту (дилатація, керована проводом або балонна дилатація). Слід бути обережними при розширенні злоякісних стриктур, оскільки це може бути пов'язано з підвищеним ризиком перфорації.⁴⁶⁰ Для пацієнтів з повною непрохідністю стравоходу настанови рекомендують ендоскопічне відновлення просвіту, яке зазвичай виконується за допомогою одночасного ретроградного (через гастростомічний тракт) та антеградної ендоскопії. Хірургічне або рентгенологічне встановлення еюностомічної або гастростомічної трубки може знадобитися для забезпечення адекватної гідратації та харчування, якщо ендоскопічне відновлення просвіту не проводиться або є невдалим. Інші варіанти полегшення обструкції стравоходу включають EBRT, хіміотерапію або хірургічне втручання (у деяких пацієнтів). Брахітерапію можна розглянути замість EBRT, якщо можна відновити просвіт, що дозволяє використовувати відповідні аплікатори для зменшення надмірної дози ПТ на поверхні слизової оболонки. Одноразова брахітерапія була пов'язана з меншою кількістю ускладнень і кращим довгостроковим полегшенням непрохідності порівняно з використанням металевих стентів.⁴⁶¹ Однак брахітерапію повинні виконувати лише лікарі, які мають досвід проведення брахітерапії стравоходу. PDT може ефективно лікувати обструкцію стравоходу, але проводиться рідше через пов'язану з цим фоточутливість і витрати.

Біль

Пацієнти, які відчувають біль, пов'язаний з раком, повинні бути оцінені та лікуватися відповідно до настанови NCCN щодо болю у дорослих при раку (*NCCN Guidelines for Adult Cancer Pain*). Сильний, неконтрольований біль після встановлення стента слід лікувати негайним ендоскопічним видаленням стента.

Кровотеча

Гостра кровотеча при раку стравоходу може представляти собою передтермінальну подію, що є вторинною по відношенню до аорто-стравохідної фістули, пов'язаної з пухлиною. Кровотечу, яка виникає переважно з поверхні пухлини, можна контролювати за допомогою методів ендоскопічної електрокоагуляції, таких як біполярна електрокоагуляція або аргоноплазмова коагуляція. Проте, обмежені дані свідчать про те, що хоча ендоскопічна терапія може бути спочатку ефективною, ендоскопічне втручання може призвести до різкої кровотечі та асоціюватися з високою частотою рецидивів кровотеч.⁴⁶² Хронічну крововтрату при раку стравоходу можна контролювати за допомогою EBRT.

Нудота і блювання

Пацієнти з нудотою та блюванням повинні лікуватися відповідно до настанови NCCN з протиблювотної терапії. (*NCCN Guidelines for Antiemesis*) Нудота та блювання можуть асоціюватися з непрохідністю просвіту, тому слід провести ендоскопічне або флюорографічне дослідження, щоб визначити, чи є показання до збільшення просвіту.

Виживаність

На додаток до допомоги у зв'язку з виживаністю, що стосується всіх хворих на рак див. настанову NCCN з виживаності (*NCCN Guidelines for Survivorship*), пацієнти з раком стравоходу та EGJ мають особливі потреби в довготривалій допомозі через характер їхньої хвороби та лікування. Тому скринінг та лікування довгострокових наслідків є важливими для всіх хворих на рак стравоходу та EGJ. Однак через відсутність великих рандомізованих випробувань рекомендації щодо виживаності, надані експертною групою, засновані на невеликих дослідженнях та клінічному досвіді. Планування медичної допомоги щодо виживаності має включати відповідні терміни передачі допомоги лікарю первинної допомоги та підтримання терапевтичних відносин з лікарем первинної ланки протягом усього життя. У онкологічній бригаді і лікаря первинної допомоги повинні бути чітко розмежовані ролі в наданні допомоги пацієнтам, при цьому ці ролі повинні бути доведені до пацієнта. Загалом, звичайне спостереження за раком стравоходу/EGJ не рекомендується протягом більше 5 років після закінчення лікування. Спостереження слід проводити у поєднанні з належною плановою медичною допомогою, включаючи планове медичне обслуговування, профілактику та скринінг на рак. Щорічний анамнез та фізикальне обстеження є доцільним, оскільки можливі потенційні нові первинні ракові пухлини (другий рак в залишковому відділі стравоходу або другий первинний плоскоклітинний рак в окремому органі). Пацієнтам, які перенесли рак стравоходу та EGJ, слід порадити підтримувати здорову масу тіла, вести фізично активний спосіб життя, дотримуватись здорового харчування з акцентом на рослинні джерела та обмежувати споживання алкоголю. При необхідності також слід заохочувати відмову від куріння. Додаткові профілактичні заходи щодо здоров'я та імунізацію слід проводити за показаннями під наглядом або спільно з лікарем первинної медичної допомоги.

Поширені проблеми, з якими стикаються хворі на рак стравоходу та EGJ, включають проблеми з шлунково-кишковим трактом, нейропатію, спричинену хіміотерапією, кардіотоксичність, спричинену ПТ, та втому. Особи, які перенесли рак стравоходу та EGJ, які перенесли езофагектомію, піддаються особливому ризику клінічно значущих довгострокових проблем зі здоров'ям, особливо проблем, пов'язаних із шлунково-кишковим трактом, які, як було показано, негативно впливають на якість життя постраждалих.⁴⁶³⁻⁴⁶⁶ Декілька досліджень показали, що у тих, хто вижив, часто спостерігаються дисфункції шлунково-кишкового тракту, такі як недоїдання/мальабсорбція, дисфагія, демпінг-синдром, затримка спорожнення шлунка та симптоми рефлюксу після видалення стравоходу, які часто зберігаються багато років після операції.⁴⁶³⁻⁴⁷¹ У результаті дисфункції шлунково-кишкового тракту виживають які перенесли езофагектомію, мають унікальні потреби в харчуванні через частий дефіцит вітамінів і мінералів.^{469,472} Дослідження показали, що істотна втрата маси тіла та тривалий дефіцит вітаміну B₁₂, фолієвої кислоти, вітаміну D і кальцію є поширеними після езофагектомії.^{469,472-475} Тому слід ретельно контролювати масу тіла та стан харчування хворих на рак стравоходу, визнаючи, що очікується прогресуюча втрата ваги протягом перших 6 місяців. Затримка спорожнення шлунка після заміни стравоходу шлунковим каналом є ще одним поширеним довгостроковим наслідком, пов'язаним з шлунково-кишковим трактом, після езофагектомії, який вражає до 37% пацієнтів.^{468,470} Слід заохочувати частіше їсти менші порції (5 невеликих

прийомів їжі на день), а також мінімізувати вміст жирів і клітковини в раціоні. З приводу рефрактерних симптомів слід розглянути питання про звернення до гастроентеролога.

Хіміопроменева терапія піддає тих, що вижили, ризику кардіотоксичності, спричиненої ПТ через близьке розташування стравоходу до серця.⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁸ Дослідження з використанням бази даних SEER для дослідження пізніх кардіотоксичних ефектів ПТ у тих, хто пережив рак стравоходу, виявили підвищений ризик смертності, пов'язаної з кардіотоксичністю тих, хто отримував ПТ як частину початкової терапії, порівняно з тими, хто не отримував ПТ.^{477, 478}

Отримання ПТ було прогностичним фактором смерті через серцеві проблеми при однофакторному (HR = 1,53; P <,0001) і багатофакторному (HR = 1,62; P <,0001) аналізах.⁴⁷⁷

Ризик смерті через серцеві проблеми став значним через 8 місяців після встановлення діагнозу (P <,05), а медіана часу до серцевої смерті становила 289 місяців.^{477,478} Таким чином, стан серця пацієнтів, які пережили рак стравоходу, слід ретельно контролювати після ПТ. Група пропонує

координацію між командою онкологічної допомоги, лікарями первинної допомоги та кардіологами для лікування кардіотоксичності за клінічними показаннями.

Крім того, болочу нейропатію, спричинену хіміотерапією, можна ефективно лікувати дулоксетином. Однак слід зазначити, що дулоксетин неефективний при онімінні або поколюванні.

Група експертів рекомендує розробити план медичної допомоги хворим, який включатиме інформацію про отримане лікування (операції, ПТ та системна терапія), подальшу медичну допомогу, спостереження, рекомендації щодо скринінгу та потреб після лікування щодо гострих, пізніх та довгострокових наслідків лікування та ризиків для здоров'я. Ролі онкологів, лікарів первинної медичної допомоги та лікарів субспеціалізованої допомоги в плані допомоги у зв'язку з виживаністю мають бути чітко розмежовані. Плани довгострокової допомоги щодо виживаності також повинні включати періодичну оцінку поточних потреб і визначення відповідних ресурсів, включаючи терміни передачі медичної допомоги, якщо це необхідно.

Резюме

Рак стравоходу та EGJ поширений у багатьох частинах світу. Найпоширенішим гістологічним типом у Східній Європі та Азії є плоскоклітинний рак, тоді як аденокарцинома стає все більш поширеною в Північній Америці та Західній Європі. Вживання тютюну та алкоголю є основними факторами ризику розвитку ПКР стравоходу. Ожиріння, GERD і стравохід Барретта є основними факторами ризику розвитку аденокарциноми стравоходу або EGJ. Крім того, деякі синдроми спадкової схильності до раку пов'язані з підвищеним ризиком розвитку раку стравоходу та EGJ. Людям з генетичною схильністю рекомендується звернення до фахівця з онкологічної генетики. Група експертів NCCN настійно рекомендує мультидисциплінарне командне лікування як необхідне для всіх пацієнтів з раком стравоходу та EGJ. Найкраща підтримуюча терапія є невід'ємною частиною лікування, особливо у пацієнтів з місцево поширеним або метастатичним захворюванням.

ER (з або без абляції) рекомендується пацієнтам з пухлинами на ранній стадії (Tis, T1a або поверхневі T1b). Езофагектомія є кращим варіантом первинного лікування відповідних пацієнтів з ураженнями T1b–T2, N0 низького ризику. Для відповідних з медичної точки зору пацієнтів з місцево поширеними резектабельними пухлинами (пухлини T2, N0 високого ризику, T1b–T2, N+ і T3–T4a, будь-які пухлини N), основні варіанти лікування включають передопераційну хіміопроменеву терапію (категорія 1, бажано), радикальну хіміопроменеву терапію (лише у нехірургічних кандидатів або пацієнтів, які відмовляються від операції), або передопераційної/періопераційної хіміотерапії (тільки для аденокарциноми). Радикальна хіміопроменева терапія є рекомендованим варіантом лікування пацієнтів з пухлинами T4b (неоперабельними). Хіміотерапія призначена лише для інвазії в серце, трахею або великі

судини. Радикальна хіміопроменева терапія також рекомендована пацієнтам, які відмовляються від хірургічного втручання, і кандидатам без операції, здатним переносити хіміотерапію та ПТ. Пацієнтам з неоперабельним та/або метастатичним захворюванням слід запропонувати найкращу підтримуючу терапію та паліативне лікування з або без системної терапії, залежно від стану.

Для пацієнтів з аденокарциномою, які не отримували передопераційну терапію, група експертів включала післяопераційну хіміопроменеву терапію як варіант після резекції R0 для пацієнтів з пухлинами Tis–T4a з позитивними вузлами, пухлинами T3–T4a з негативними вузлами та вибраним пацієнтам з пухлинами T2, N0 і ознаками високого ризику (категорія 2B). Післяопераційна хіміопроменева терапія також рекомендована всім пацієнтам з резекціями R1 або R2 у цьому випадку. Післяопераційна хіміотерапія рекомендована після резекції R0 для всіх пацієнтів з аденокарциномою, які отримували хіміотерапію до операції, незалежно від статусу вузлів (категорія 1).

Таргетна терапія дала обнадійливі результати в лікуванні пацієнтів з поширеним раком стравоходу та раком EGJ. Трастузумаб плюс хіміотерапія рекомендується як терапія першої лінії для пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою. Рамуцирумаб у вигляді окремого засобу або в комбінації з паклітакселем (бажано) та пембролізумабом (для пухлин MSI-H/dMMR) включені як варіанти терапії другої лінії або наступної терапії для пацієнтів з метастатичним захворюванням. Пембролізумаб також був включений як варіант лікування плоскоклітинного раку стравоходу другої лінії з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 10 і як третьої лінії або наступний варіант терапії аденокарциноми стравоходу та EGJ з рівнями експресії PD-L1 за CPS ≥ 1 . Нещодавно додані методи таргетної терапії включають ніволумаб як бажаний варіант терапії другої лінії для лікування ПКР стравоходу та ентректиніб і ларотректиніб для терапії другої лінії або подальшої терапії пухлин з позитивним злиттям гена NTRK.

Настанови NCCN щодо раку стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання забезпечують підхід до лікування, заснований на доказах і консенсусі для лікування пацієнтів з раком стравоходу та раку EGJ. Група заохочує пацієнтів з раком стравоходу та EGJ брати участь у добре спланованих клінічних випробуваннях, які досліджують нові терапевтичні стратегії, щоб досягти подальших успіхів.

Список літератури

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667886>.
2. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol* 2001;30:1415-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821356>.
3. Zhao JK, Wu M, Kim CH, et al. Jiangsu Four Cancers Study: a large case-control study of lung, liver, stomach, and esophageal cancers in Jiangsu Province, China. *Eur J Cancer Prev* 2017;26:357-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275735>.
4. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:S1367-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530066>.
5. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: oesophagus cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>. Accessed March 11, 2020.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912902/>.
8. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: United States of America cancer fact sheet. 2018. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>. Accessed March 11, 2020.
9. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol* 2007;17:38-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17185196>.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC cancer staging manual* (ed 8). New York, NY: Springer; 2017.

11. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10652424>.
12. Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13130116>.
13. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420181>.
14. Cook MB, Kamangar F, Whitman DC, et al. Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1344-1353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716718>.
15. Wang QL, Xie SH, Li WT, Lagergren J. Smoking cessation and risk of esophageal cancer by histological type: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29933436>.
16. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013;24:609-617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898040>.
17. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol* 2011;35:309-319. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470937>.
18. Lagergren J, Lagergren P. Recent developments in esophageal adenocarcinoma. *CA Cancer J Clin* 2013;63:232-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818335>.
19. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653412>.
20. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2000;46:754-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10807883>.
21. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2009;361:2548-2556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032324>.
22. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci* 2003;48:1537-1541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12924649>.
23. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, et al. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer* 2007;109:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211862>.
24. Chandrasekar VT, Hamade N, Desai M, et al. Significantly lower annual rates of neoplastic progression in short- compared to long-segment non-dysplastic Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019;51:665-672. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30939618>.
25. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer-management of early disease. *Lancet Oncol* 2003;4:730-737. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662429>.
26. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, et al. RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90:340-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265016>.
27. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008:1-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559331>.
28. Ellis A, Risk JM, Maruthappu T, Kelsell DP. Tylosis with oesophageal cancer: Diagnosis, management and molecular mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419362>.
29. Ellis A, Field JK, Field EA, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family--a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:102-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8032299>.
30. Stevens HP, Kelsell DP, Bryant SP, et al. Linkage of an American pedigree with palmoplantar keratoderma and malignancy (palmoplantar ectodermal dysplasia type III) to 17q24. Literature survey and proposed updated classification of the keratodermas. *Arch Dermatol* 1996;132:640-651 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651714>.
31. Chak A, Ochs-Balcom H, Falk G, et al. Familiality in Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophagus, and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1668-1673. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985029>.
32. Chak A, Lee T, Kinnard MF, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut* 2002;51:323-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12171951>.
33. Verbeek RE, Spittuler LF, Peute A, et al. Familial clustering of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a European cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1656-1663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480679>.
34. To H, Clemons NJ, Duong CP, et al. The genetics of Barrett's esophagus: a familial and population-based perspective. *Dig Dis Sci* 2016;61:1826-1834. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971090>.
35. Chak A, Faulx A, Kinnard M, et al. Identification of Barrett's esophagus in relatives by endoscopic screening. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2107-2114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554988>.
36. Sun X, Elston R, Barnholtz-Sloan J, et al. A segregation analysis of Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:666-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200424>.
37. Orloff M, Peterson C, He X, et al. Germline mutations in MSR1, ASCC1, and CTHRC1 in patients with Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *JAMA* 2011;306:410-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791690>.
38. Ek WE, Levine DM, D'Amato M, et al. Germline genetic contributions to risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1711-1718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168968>.
39. Fecteau RE, Kong J, Kresak A, et al. Association between germline mutation in VSIG10L and familial Barrett neoplasia. *JAMA Oncol* 2016;2:1333-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467440>.

40. Arora H, Chacon AH, Choudhary S, et al. Bloom syndrome. *Int J Dermatol* 2014;53:798-802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602044>.
41. Cunniff C, Bassetti JA, Ellis NA. Bloom's syndrome: clinical spectrum, molecular pathogenesis, and cancer predisposition. *Mol Syndromol* 2017; 8:4-23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232778>.
42. de Winter JP, Joenje H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res* 2009;668:11-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061902>.
43. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry. *Haematologica* 2008;93:511-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322251>.
44. van Zeeburg HJT, Snijders PJF, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1649-1653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001603>.
45. Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia* 2012;2012:238731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22693659>.
46. Rice TW, Apperson-Hansen C, DiPaola LM, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration: clinical staging data. *Dis Esophagus* 2016;29:707-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27731549>.
47. Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:304-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28556024>.
48. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2009;29:403-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325056>.
49. Tirumani H, Rosenthal MH, Tirumani SH, et al. Esophageal carcinoma: current concepts in the role of imaging in staging and management. *Assoc Radiol J* 2015;66:130-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770628>.
50. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010;24:1380-1386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033712>.
51. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1479-1490. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18330935>.
52. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007;205:593-601. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903735>.
53. Blackshaw G, Lewis WG, Hopper AN, et al. Prospective comparison of endosonography, computed tomography, and histopathological stage of junctional oesophagogastric cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1092-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774355>.
54. Murata Y, Napoleon B, Odegaard S. High-frequency endoscopic ultrasonography in the evaluation of superficial esophageal cancer. *Endoscopy* 2003;35:429-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701017>.
55. Hofstetter W. Treatment of clinical T2N0M0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3713-3714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063008>.
56. Thosani N, Singh H, Kapadia A, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:242-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115605>.
57. Munden RF, Macapinlac HA, Erasmus JJ. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy. *J Thorac Imaging* 2006;21:137-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770230>.
58. Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: does FDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol* 2014;9:1202-1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25157774>.
59. Little SG, Rice TW, Bybel B, et al. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:791-796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17337344>.
60. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920459>.
61. Omluo JM, Sloof GW, Boellaard R, et al. Importance of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) and endoscopic ultrasonography parameters in predicting survival following surgery for esophageal cancer. *Endoscopy* 2008;40:464-471. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543134>.
62. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7:422-430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16270235>.
63. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1687-1691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19788609>.
64. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2011;13:166-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20379789>.
65. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg* 2015;102:1488-1499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458070>.
66. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PMM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-3812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365078>.

67. Bergman JJ. The endoscopic diagnosis and staging of oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:843-866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997165>.
68. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:751-757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375583>.
69. Vazquez-Sequeiros E, Wiersma MJ, Clain JE, et al. Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:1626-1635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724814>.
70. Keswani RN, Early DS, Edmundowicz SA, et al. Routine positron emission tomography does not alter nodal staging in patients undergoing EUS-guided FNA for esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1210-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012886>.
71. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005;9:54-61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15623445>.
72. Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:354-361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931839>.
73. Siewert JR. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction classification, pathology, and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996;9:173-182. Available at: <https://academic.oup.com/dote/article-abstract/9/3/173/2798630>.
74. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973385>.
75. Bakr O, Zhao W, Corley D. Gastroesophageal reflux frequency, severity, age of onset, family history and acid suppressive therapy predict Barrett esophagus in a large population. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:873-879 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29356784>.
76. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2019;90:707-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31152737>.
77. Prasad GA, Bansal A, Sharma P, Wang KK. Predictors of progression in Barrett's esophagus: current knowledge and future directions. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1490-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20104216>.
78. Krishnamoorthi R, Singh S, Rangunathan K, et al. Factors associated with progression of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;7:1046-1055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29199147>.
79. Hamade N, Vennelaganti S, Parasa S, et al. Lower annual rate of progression of short-segment vs long-segment Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;17:864-Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012433>.
80. Komanduri S, Swanson G, Keefer L, Jakate S. Use of a new jumbo forceps improves tissue acquisition of Barrett's esophagus surveillance biopsies. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1072-1078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595312>.
81. Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131:1392-1399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17101315>.
82. Vennalaganti PR, Kaul V, Wang KK, et al. Increased detection of Barrett's esophagus-associated neoplasia using wide-area trans-epithelial sampling: a multicenter, prospective, randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2017;87:348-355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757316>.
83. Gross SA, Smith MS, Kaul V, Group USCWDS. Increased detection of Barrett's esophagus and esophageal dysplasia with adjunctive use of wide-area transepithelial sample with three-dimensional computer-assisted analysis (WATS). *United European Gastroenterol J* 2018;6:529-535 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29881608>.
84. Smith MS, Ikononi E, Bhuta R, et al. Wide-area transepithelial sampling with computer-assisted 3-dimensional analysis (WATS) markedly improves detection of esophageal dysplasia and Barrett's esophagus: analysis from a prospective multicenter community-based study. *Dis Esophagus* 2019;32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30541019>.
85. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3780-3785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20698040>.
86. Nealis TB, Washington K, Keswani RN. Endoscopic therapy of esophageal premalignancy and early malignancy. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:890-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900219>.
87. Fitzgerald RC, di Pietro M, Rangunath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63:7-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165758>.
88. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, et al. The safety and efficacy of radiofrequency ablation following endoscopic submucosal dissection for Barrett's neoplasia. *Dis Esophagus* 2018;31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211875>.
89. Yang D, Zou F, Xiong S, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;87:1383-1393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993137>.
90. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360:2277-2288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474425>.
91. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26526079>.
92. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668102>.
93. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2018;50:953-960. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689573>.

94. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217112>.
95. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680910>.
96. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995385>.
97. Desai M, Lieberman DA, Kennedy KF, et al. Increasing prevalence of high-grade dysplasia and adenocarcinoma on index endoscopy in Barrett's esophagus over the past 2 decades: data from a multicenter U.S. consortium. *Gastrointest Endosc* 2019;89:257-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30342028>.
98. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol* 2001;32:379-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331954>.
99. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020;91:3-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31421077>.
100. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001;91:2165-2174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391598>.
101. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2005;104:1349-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16130133>.
102. Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, et al. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg* 2005;242:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244542>.
103. Brucher BL, Becker K, Lordick F, et al. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer* 2006;106:2119-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16607651>.
104. Langer R, Ott K, Feith M, et al. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:1555-1563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801967>.
105. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1159-1167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140529>.
106. Lorenzen S, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, et al. Impact of pathologic complete response on disease-free survival in patients with esophagogastric adenocarcinoma receiving preoperative docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:2068-2073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23592699>.
107. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer* 2005;103:1347-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719440>.
108. Wu TT, Chirieac LR, Abraham SC, et al. Excellent interobserver agreement on grading the extent of residual carcinoma after preoperative chemoradiation in esophageal and esophagogastric junction carcinoma: a reliable predictor for patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2007;31:58-64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197919>.
109. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the esophagus. *Cancer Protocol Templates*. Northfield, IL: College of American Pathologists; 2017.
110. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045774>.
111. Gu Y, Swisher SG, Ajani JA, et al. The number of lymph nodes with metastasis predicts survival in patients with esophageal or esophagogastric junction adenocarcinoma who receive preoperative chemoradiation. *Cancer* 2006;106:1017-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456809>.
112. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2004;101:1776-1785. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15386332>.
113. Westertep M, Omlou JMT, Sloof GW, et al. Monitoring of response to pre-operative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET. *Int J Hyperthermia* 2006;22:149-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16754598>.
114. Konski AA, Cheng JD, Goldberg M, et al. Correlation of molecular response as measured by 18-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:358-363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532577>.
115. Higuchi I, Yasuda T, Yano M, et al. Lack of fludeoxyglucose F 18 uptake in posttreatment positron emission tomography as a significant predictor of survival after subsequent surgery in multimodality treatment for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:205-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603077>.
116. Cerfolio RJ, Bryant AS, Talati AA, et al. Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:605-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19258075>.
117. Smith JW, Moreira J, Abood G, et al. The influence of (18)flourodeoxyglucose positron emission tomography on the management of gastroesophageal junction carcinoma. *Am J Surg* 2009;197:308-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245906>.

118. Monjazez AM, Riedlinger G, Aklilu M, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [(1)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol* 2010;28:4714-4721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876421>.
119. Kroep JR, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003;5:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630513>.
120. Wieder HA, Brucher BLD, Zimmermann F, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:900-908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990646>.
121. Song SY, Kim JH, Ryu JS, et al. FDG-PET in the prediction of pathologic response after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced, resectable esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1053-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15964705>.
122. Duong CP, Hicks RJ, Weih L, et al. FDG-PET status following chemoradiotherapy provides high management impact and powerful prognostic stratification in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:770-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550384>.
123. Kim MK, Ryu J-S, Kim S-B, et al. Value of complete metabolic response by (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2007;43:1385-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512192>.
124. Levine EA, Farmer MR, Clark P, et al. Predictive value of 18-fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the identification of responders to chemoradiation therapy for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg* 2006;243:472-478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16552197>.
125. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693134>.
126. Klaeser B, Nitzsche E, Schuller JC, et al. Limited predictive value of FDG-PET for response assessment in the preoperative treatment of esophageal cancer: results of a prospective multi-center trial (SAKK 75/02). *Onkologie* 2009;32:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20016233>.
127. Brucher BL, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224616>.
128. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996465>.
129. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003;21:428-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560430>.
130. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, et al. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer* 2007;109:125-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17146785>.
131. Piessen G, Petyt G, Duhamel A, et al. Ineffectiveness of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2013;258:66-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470576>.
132. McLoughlin JM, Melis M, Siegel EM, et al. Are patients with esophageal cancer who become PET negative after neoadjuvant chemoradiation free of cancer? *J Am Coll Surg* 2008;206:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471715>.
133. Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:735-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096843>.
134. Malik V, Lucey JA, Duffy GJ, et al. Early repeated 18F-FDG PET scans during neoadjuvant chemoradiation fail to predict histopathologic response or survival benefit in adenocarcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2010;51:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21078796>.
135. Gillham CM, Lucey JA, Keogan M, et al. (18)FDG uptake during induction chemoradiation for oesophageal cancer fails to predict histomorphological tumour response. *Br J Cancer* 2006;95:1174-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024121>.
136. Vallbohmer D, Holscher AH, Dietlein M, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250:888-894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19953708>.
137. Smithers BM, Couper GC, Thomas JM, et al. Positron emission tomography and pathological evidence of response to neoadjuvant therapy in adenocarcinoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2008;21:151-158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269651>.
138. Gabrielson S, Sanchez-Crespo A, Klevebro F, et al. 18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol* 2019;60:578-585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30111193>.
139. Sanchez-Izquierdo N, Perlaza P, Pages M, et al. Assessment of response to neoadjuvant chemoradiotherapy by 18F-FDG PET/CT in patients with locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma. *Clin Nucl Med* 2020;45:38-43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31714278>.

140. Tandberg DJ, Cui Y, Rushing CN, et al. Intratreatment response assessment with 18F-FDG PET: correlation of semiquantitative PET features with pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:1002-1007. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055238>.
141. Goodman K, Niedzwiecki D, Hall N, et al. Initial results of CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.1.
142. Goodman KA, Hall N, Bekaii-Saab TS, et al. Survival outcomes from CALGB 80803 (Alliance): a randomized phase II trial of PET scan-directed combined modality therapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:4012. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4012.
143. Kroese TE, Goense L, van Hillegersberg R, et al. Detection of distant interval metastases after neoadjuvant therapy for esophageal cancer with 18F-FDG PET(/CT): a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2018;31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29917073>.
144. Valkema MJ, Noordman BJ, Wijnhoven BPL, et al. Accuracy of (18)F-FDG PET/CT in predicting residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Nucl Med* 2019;60:1553-1559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30877177>.
145. Wieder HA, Krause BJ, Herrmann K. PET and PET-CT in esophageal and gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2011;727:59-76. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331929>.
146. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:691-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646280>.
147. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog Res Int* 2010;2011:674182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188213>.
148. Kato S, Okamura R, Baumgartner JM, et al. Analysis of circulating tumor DNA and clinical correlates in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6248-6256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348637>.
149. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006;19:224-231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866851>.
149. Reichelt U, Duesedau P, Tsourlakis MC, et al. Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Mod Pathol* 2007;20:120-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143264>.
150. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, et al. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1868-1873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107094>.
151. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441328>.
152. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668283>.
153. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728210>.
155. Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, et al. HER2 status in gastric and gastroesophageal junction cancer: results of the large, multinational HER-EAGLE study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:239-Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27490762>.
156. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009;27:4556. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.4556>.
157. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017;35:446-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28129524>.
158. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008;52:797-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422971>.
159. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch* 2010;457:299-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20665045>.
160. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accessed February 21, 2020.
161. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.
162. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn* 2006;8:305-311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825502>.
163. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, Shi C. Template for reporting results of DNA mismatch repair testing in patients being considered for checkpoint inhibitor immunotherapy. College of American Pathologists 2018. Available at: <https://documents.cap.org/protocols/cp-general-dnamismatchrepair-18biomarker-1001.pdf>.
164. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm5770.htm>. Accessed February 21, 2020.

165. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932>.
166. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019;37:2. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.2.
167. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for advanced esophageal squamous cell cancer. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-esophageal-squamous-cell-cancer>. Accessed March 12, 2020.
168. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035-7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31383735>.
169. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>.
170. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948-1957. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982686>.
171. Ng T, Vezeridis MP. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:725-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512949>.
172. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11948273>.
173. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1803-1808. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426751>.
174. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg* 1976;63:259-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1276657>.
175. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg* 2007;246:363-372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717440>.
176. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444180>.
177. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, et al. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:424-429 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222237>.
178. Kaupila JH, Johar A, Gossage JA, et al. Health-related quality of life after open transhiatal and transthoracic oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:230-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405281>.
179. Forshaw MJ, Gossage JA, Ockrim J, et al. Left thoracoabdominal esophagogastrectomy: still a valid operation for carcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis Esophagus* 2006;19:340-345 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16984529>.
180. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg* 2015;261:702-707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25575253>.
181. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14530720>.
182. Gottlieb-Vedi E, Kaupila JH, Malietzis G, et al. Long-term survival in esophageal cancer after minimally invasive compared to open esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270:1005-1017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30817355>.
183. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1887-1892. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552194>.
184. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med* 2019;380:152-162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30625052>.
185. Yamashita K, Watanabe M, Mine S, et al. Minimally invasive esophagectomy attenuates the postoperative inflammatory response and improves survival compared with open esophagectomy in patients with esophageal cancer: a propensity score matched analysis. *Surg Endosc* 2018;32:4443-4450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644466>.
186. Perry Y, Fernando HC, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy in the elderly. *JSLs* 2002;6:299-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500826>.
187. Decker G, Coosemans W, De Leyn P, et al. Minimally invasive esophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952454>.
188. Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010;44:101-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919517>.
189. Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: a meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot* 2019;15:e1988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30737881>.
190. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269:621-630. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308612>.

191. Sarkaria IS, Rizk NP, Goldman DA, et al. Early quality of life outcomes after robotic-assisted minimally invasive and open esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2019;108:920-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31026433>.
192. Walther B, Johansson J, Johnsson F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis. *Ann Surg* 2003;238:803-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14631217>.
193. Urschel JD, Blewett CJ, Bennett WF, et al. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2001;14:212-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869322>.
194. Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery* 2010;147:491-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004440>.
195. Steyerberg EW, Neville BA, Koppert LB, et al. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol* 2006;24:4277-4284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16963730>.
196. Rusch VW. Are cancers of the esophagus, gastroesophageal junction, and cardia one disease, two, or several? *Semin Oncol* 2004;31:444-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297937>.
197. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Scand J Surg* 2006;95:260-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249275>.
198. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL, et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:988-Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344017>.
199. Nath J, Moorthy K, Taniere P, et al. Peritoneal lavage cytology in patients with oesophagogastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2008;95:721- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412292>.
200. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 2008;248:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092342>.
201. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251:46-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032718>.
202. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:612-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709685>.
203. Guo JC, Lin CC, Huang TC, et al. Number of resected lymph nodes and survival of patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma receiving preoperative chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2018;38:1569-1577. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491087>.
204. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CW, et al. Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: prognostic and therapeutic impact on survival. *Ann Surg* 2014;260:786-792 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25379850>.
205. Visser E, Markar SR, Ruurda JP, et al. Prognostic value of lymph node yield on [College of American Pathologists overall survival](#) in esophageal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019;269:261-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29794846>.
206. Swisher SG, Wynn P, Putnam JB, et al. Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:175-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11782772>.
207. Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1181-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839994>.
208. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679712>.
209. Berry MF, Zeyer-Brunner J, Castleberry AW, et al. Treatment modalities for T1N0 esophageal cancers: a comparative analysis of local therapy versus surgical resection. *J Thorac Oncol* 2013;8:796-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614244>.
210. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology* 2014;146:652-660. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269290>.
211. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734018>.
212. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg* 2001;25:424-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344392>.
213. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005;23:4490-4498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002839>.
214. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol* 2005;11:6650-6655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425359>.
215. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:854-859. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776032>.

216. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701854>.
217. Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17294308>.
218. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains high-grade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc* 2008;68:35-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355819>.
219. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2684-2692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690526>.
220. Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010;71:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363414>.
221. Ono S, Fujishiro M, Koike K. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:162-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624067>.
222. Higuchi K, Tanabe S, Azuma M, et al. A phase II study of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms (KDOG 0901). *Gastrointest Endosc* 2013;78:704-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680178>.
223. Omae M, Fujisaki J, Horiuchi Y, et al. Safety, efficacy, and long-term outcomes for endoscopic submucosal dissection of early esophagogastric junction cancer. *Gastric Cancer* 2013;16:147-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22692465>.
224. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:255-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541198>.
225. Teoh AY, Chiu PW, Yu Ngo DK, et al. Outcomes of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection in management of superficial squamous esophageal neoplasms outside Japan. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e190-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844363>.
226. Pouw RE, Wirths K, Eisendrath P, et al. Efficacy of radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602454>.
227. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut* 2011;60:765-773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209124>.
228. Alvarez Herrero L, van Vilsteren FGI, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292262>.
229. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM, et al. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012;44:1105-1113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968641>.
230. Dumot JA, Vargo JJ, 2nd, Falk GW, et al. An open-label, prospective trial of cryospray ablation for Barrett's esophagus high-grade dysplasia and early esophageal cancer in high-risk patients. *Gastrointest Endosc* 2009;70:635-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19559428>.
231. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71:680-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20363409>.
232. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc* 2005;62:488-498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16185958>.
233. Pech O, Gossner L, May A, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2005;62:24-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990815>.
234. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66:460-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643436>.
235. Gaur P, Sepesi B, Hofstetter WL, et al. Endoscopic esophageal tumor length: A prognostic factor for patients with esophageal cancer. *Cancer* 2011;117:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20803613>.
236. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. Novel endoscopic observation in Barrett's oesophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:501-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635385>.
237. Mannath J, Subramanian V, Hawkey CJ, Ragnath K. Narrow band imaging for characterization of high grade dysplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Endoscopy* 2010;42:351-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200809>.
238. Yu T, Geng J, Song W, Jiang Z. Diagnostic accuracy of magnifying endoscopy with narrow band imaging and its diagnostic value for invasion depth staging in esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888281>.
239. Maish MS, DeMeester SR. Endoscopic mucosal resection as a staging technique to determine the depth of invasion of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1777-1782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511474>.
240. Larghi A, Lightdale CJ, Memeo L, et al. EUS followed by EMR for staging of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2005;62:16-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990814>.

241. Thomas T, Singh R, Rangunath K. Trimodal imaging-assisted endoscopic mucosal resection of early Barrett's neoplasia. *Surg Endosc* 2009;23:1609-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296171>.
242. Pennathur A, Farkas A, Krasinskas AM, et al. Esophagectomy for T1 esophageal cancer: outcomes in 100 patients and implications for endoscopic therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1048-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324126>.
243. Leggett CL, Lewis JT, Wu TT, et al. Clinical and histologic determinants of mortality for patients with Barrett's esophagus-related T1 esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:658-664 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151255>.
244. Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031273>.
245. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446:497-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15838647>.
246. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3278-3288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726651>.
247. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens. *Endoscopy* 2010;42:1030-1036. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960392>.
248. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, et al. The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 2011;253:271-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21119508>.
249. Cen P, Hofstetter WL, Correa AM, et al. Lymphovascular invasion as a tool to further subclassify T1b esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2008;112:1020-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205187>.
250. Lee L, Ronellenfitsch U, Hofstetter WL, et al. Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system. *J Am Coll Surg* 2013;217:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659947>.
251. Nentwich MF, von Loga K, Reeh M, et al. Depth of submucosal tumor infiltration and its relevance in lymphatic metastasis formation for T1b squamous cell and adenocarcinomas of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 2014;18:242-249; discussion 249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091912>.
252. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460553>.
253. Chadwick G, Groene O, Markar SR, et al. Systematic review comparing radiofrequency ablation and complete endoscopic resection in treating dysplastic Barrett's esophagus: a critical assessment of histologic outcomes and adverse events. *Gastrointest Endosc* 2014;79:718-731. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462170>.
254. Vakil N, Morris AI, Marcon N, et al. A prospective, randomized, controlled trial of covered expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal obstruction at the gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1791-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11419831>.
255. Muller C, Kahler G, Scheele J. Endosonographic examination of gastrointestinal anastomoses with suspected locoregional tumor recurrence. *Surg Endosc* 2000;14:45-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653235>.
256. van der Bogt RD, Noordman BJ, Krishnadhath KK, et al. Endoscopic ultrasound measurements for detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Endoscopy* 2018;51:326-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30497088>.
257. Ribeiro A, Franceschi D, Parra J, et al. Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1216-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16771940>.
258. Sarkaria IS, Rizk NP, Bains MS, et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;249:764-767 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387328>.
259. Newaishy GA, Read GA, Duncan W, Kerr GR. Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clin Radiol* 1982;33:347-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7075142>.
260. Okawa T, Kita M, Tanaka M, Ikeda M. Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:49-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2745207>.
261. Sun DR. Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy: analysis of 869 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:329-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921133>.
262. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;51:21-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386713>.
263. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-1598. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584260>.
264. Wang M, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:325-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646253>.
265. Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet* 1991;173:123-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1925862>.

266. Arnott SJ, Duncan W, Kerr GR, et al. Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial. *Radiat Oncol* 1992;24:108-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496141>.
267. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis using individual patient data (Oesophageal Cancer Collaborative Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:579-583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635705>.
268. Sur RK, Donde B, Levin VC, Mannell A. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457834>.
269. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:593-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112458>.
270. Hosokawa M, Shirato H, Ohara M, et al. Intraoperative radiation therapy to the upper mediastinum and nerve-sparing three-field lymphadenectomy followed by external beam radiotherapy for patients with thoracic esophageal carcinoma. *Cancer* 1999;86:6-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391557>.
271. Fu W-H, Wang L-H, Zhou Z-M, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1098-1102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069706>.
272. Chandra A, Guerrero TM, Liu HH, et al. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2005;77:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298001>.
273. Mayo CS, Urie MM, Fitzgerald TJ, et al. Hybrid IMRT for treatment of cancers of the lung and esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1408-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262730>.
274. Roeder F, Nicolay NH, Nguyen T, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent chemotherapy as definitive treatment of locally advanced esophageal cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175056>.
275. Tao H, Zhou Y, Yao C, et al. Phase II trial of intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for postoperative node-positive esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Res* 2017;25:1357-1362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28315293>.
276. Wang J, Palmer M, Bilton SD, et al. Comparing proton beam to intensity modulated radiation therapy planning in esophageal cancer. *Int J Part Ther* 2015;1:866-877. Available at: <https://www.theijpt.org/doi/pdf/10.14338/IJPT-14-00018.1>.
277. Lin SH, Komaki R, Liao Z, et al. Proton beam therapy and concurrent chemotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:345-351. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417808>.
278. Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707-714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191334>.
279. Warren S, Partridge M, Bolsi A, et al. An analysis of plan robustness for esophageal tumors: comparing volumetric modulated arc therapy plans and spot scanning proton planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:199-207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084641>.
280. Ling TC, Slater JM, Nookala P, et al. Analysis of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), proton and 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) for reducing perioperative cardiopulmonary complications in esophageal cancer patients. *Cancers (Basel)* 2014;6:2356-2368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489937>.
281. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:1569-1579. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160096>.
282. Wang J, Wei C, Tucker SL, et al. Predictors of postoperative complications after trimodality therapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:885-891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845841>.
283. Chuong MD, Hallemeier CL, Jabbour SK, et al. Improving outcomes for esophageal cancer using proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:488-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084662>.
284. Yu J, Zhang X, Liao L, et al. Motion-robust intensity-modulated proton therapy for distal esophageal cancer. *Med Phys* 2016;43:1111-1118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936698>.
285. Wang S, Liao Z, Chen Y, et al. Esophageal cancer located at the neck and upper thorax treated with concurrent chemoradiation: a single-institution experience. *J Thorac Oncol* 2006;1:252-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17409865>.
286. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870157>.
287. Scarsbrook A, Ward G, Murray P, et al. Respiratory-gated (4D) contrast-enhanced FDG PET-CT for radiotherapy planning of lower oesophageal carcinoma: feasibility and impact on planning target volume PET-CT for radiotherapy planning of lower oesophageal carcinoma: feasibility and impact on planning target volume. *BMC Cancer* 2017;17:671. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28978306>.
288. Gao XS, Qiao X, Wu F, et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:389-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17236963>.
289. Cocolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;51:120-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29413875>.
290. Al-Batran SE, Lorenzen S. Management of locally advanced gastroesophageal cancer: still a multidisciplinary global challenge? *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31:441-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28501086>.

291. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-4117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827461>.
292. Ychou M, Boige V, Pignon J-P, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCU multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>.
293. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>.
294. Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1249-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784312>.
295. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327-2333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585691>.
296. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547741>.
297. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389-1396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439693>.
298. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556041>.
299. Li QQ, Liu MZ, Hu YH, et al. Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23:253-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732130>.
300. Day FL, Leong T, Ngan S, et al. Phase I trial of docetaxel, cisplatin and concurrent radical radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2011;104:265-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21157450>.
301. Iyer R, Wilkinson N, Demmy T, Javle M. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:665-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197012>.
302. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781882>.
303. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53:925-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194636>.
304. Ma HF, Lv GX, Cai ZF, Zhang DH. Comparison of the prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment with surgery alone in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2018;11:3441-3447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29942136>.
305. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684205>.
306. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;90:892-898; discussion 898-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20732514>.
307. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0202185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138325>.
308. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419108>.
309. Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on health-related quality of life in esophageal or junctional cancer: results from the randomized CROSS trial. *J Clin Oncol* 2018;36:268-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161204>.
310. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254683>.
311. Leichman LP, Goldman BH, Bohanes PO, et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:4555-4560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025151>.
312. Khushalani NI, Leichman CG, Proulx G, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2844-2850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065561>.
313. Messager M, Mirabel X, Tresch E, et al. Preoperative chemoradiation with paclitaxel-carboplatin or with fluorouracil-oxaliplatin-folinic acid (FOLFOX) for resectable esophageal and junctional cancer: the PROTECT-1402, randomized phase 2 trial. *BMC Cancer* 2016;16:318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194176>.

314. 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>.
315. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17401004>.
316. Sharma R, Yang GY, Nava HR, et al. A single institution experience with neoadjuvant chemoradiation (CRT) with irinotecan (I) and cisplatin (C) in locally advanced esophageal carcinoma (LAEC). *J Clin Oncol* 2009;27:e15619. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.e15619>.
317. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-3958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921048>.
318. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800321>.
319. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus. *J Clin Oncol* 2008;26:4530. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.4530.
320. Vellayappan BA, Soon YY, Ku GY, et al. Chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD010511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829911>.
321. Vincent J, Mariette C, Pezet D, et al. Early surgery for failure after chemoradiation in operable thoracic oesophageal cancer. Analysis of the non-randomised patients in FFCD 9102 phase III trial: Chemoradiation followed by surgery versus chemoradiation alone. *Eur J Cancer* 2015;51:1683-1693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163097>.
322. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2796-2803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089078>.
323. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB, et al. A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001;92:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11466680>.
324. Swisher SG, Ajani JA, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase II trial evaluating chemotherapy, chemoradiotherapy, and surgery for locoregionally advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:120-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12909224>.
325. Ajani JA, Walsh G, Komaki R, et al. Preoperative induction of CPT-11 and cisplatin chemotherapy followed by chemoradiotherapy in patients with locoregional carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2004;100:2347-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160337>.
326. Henry LR, Goldberg M, Scott W, et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol* 2006;13:214-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418887>.
327. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139439>.
328. Rivera F, Galan M, Taberner J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1430-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540072>.
329. Ruhstaller T, Widmer L, Schuller JC, et al. Multicenter phase II trial of preoperative induction chemotherapy followed by chemoradiation with docetaxel and cisplatin for locally advanced esophageal carcinoma (SAKK 75/02). *Ann Oncol* 2009;20:1522-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465425>.
330. Ilson DH, Minsky BD, Ku GY, et al. Phase 2 trial of induction and concurrent chemoradiotherapy with weekly irinotecan and cisplatin followed by surgery for esophageal cancer. *Cancer* 2012;118:2820-2827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21990000>.
331. Ajani JA, Xiao L, Roth JA, et al. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2844-2849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975663>.
332. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>.
333. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049861>.
334. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy
335. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595951>.
336. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>.

337. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3719-3725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>.
338. Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, et al. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33:346-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841574>.
339. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235156>.
340. Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Galais MP, et al. Health-related quality of life results from the PRODIGE 5/ACCORD 17 randomised trial of FOLFOX versus fluorouracil-cisplatin regimen in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2017;84:239-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829992>.
341. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M, et al. Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:2177-2183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14601087>.
342. Kofod SC, Muhic A, Baeksgaard L, et al. Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg* 2012;101:26-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414465>.
343. Adelstein DJ, Rice TW, Rybicki LA, et al. Mature results from a phase II trial of postoperative concurrent chemoradiotherapy for poor prognosis cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *J Thorac Oncol* 2009;4:1264-1269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19668013>.
344. Kang J, Chang JY, Sun X, et al. Role of postoperative concurrent chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis of 2165 patients. *J Cancer* 2018;9:584-593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483964>.
345. Bedard EL, Incelet RI, Malthaner RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer* 2001;91:2423-2430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413534>.
346. Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1590-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14666038>.
347. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226517>.
348. Ford ER, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78-86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>.
349. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>.
350. Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD004063. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182797>.
351. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26:1435-1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>.
352. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: a randomized phase II study of three chemotherapy regimens plus cetuximab in metastatic esophageal and gastroesophageal junction cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:2736-2742. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382098>.
353. Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:518-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22243774>.
354. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20:1667-1673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549707>.
355. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22:4319-4328. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514373>.
356. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20:666-673. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>.
357. Park YH, Lee JL, Ryoo BY, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) as a first-line therapy for advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:623-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522863>.
358. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357440>.
359. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1529-1534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>.

360. Hall PS, Swinson D, Waters JS, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): the GO2 phase III trial. *J Clin Oncol* 2019;37:4006. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4006.
361. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:22-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685830>.
362. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19:1450-1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558665>.
363. Wolff K, Wein A, Reulbach U, et al. Weekly high-dose 5-fluorouracil as a 24-h infusion and sodium folinic acid (AIO regimen) plus irinotecan in patients with locally advanced nonresectable and metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the oesophagus: a phase II trial. *Anticancer Drugs* 2009;20:165-173. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125117>.
364. Burtness B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1242-1248. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19429872>.
365. Lustberg MB, Bekaii-Saab T, Young D, et al. Phase II randomized study of two regimens of sequentially administered mitomycin C and irinotecan in patients with unresectable esophageal and gastroesophageal adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:713-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20354452>.
366. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2010;21:71-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605504>.
367. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase iii study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French Intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828>.
368. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5660-5667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110025>.
369. 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 V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075117>.
370. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2015;26:149-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687>.
371. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33:3874-3879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119>.
372. Blum Murphy MA, Qiao W, Mewada N, et al. A phase I/II study of docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil (D-FOX) chemotherapy in patients with untreated locally unresectable or metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *Am J Clin Oncol* 2018;41:321-325 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908161>.
373. Elsaid AA, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4014. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4014.
374. Ilson DH, Forastiere A, Arquette M, et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Cancer J* 2000;6:316-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079171>.
375. Petrasch S, Welt A, Reinacher A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:511-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716036>.
376. Gadgeel SM, Shields AF, Heilbrun LK, et al. Phase II study of paclitaxel and carboplatin in patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26:37-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576922>.
377. Kim JY, Do YR, Park KU, et al. A multi-center phase II study of docetaxel plus cisplatin as first-line therapy in patients with metastatic squamous cell esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:31-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19763571>.
378. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506170>.
379. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1344-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319239>.
380. Albertsson M, Johansson B, Friesland S, et al. Phase II studies on docetaxel alone every third week, or weekly in combination with gemcitabine in patients with primary locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal cancer. *Med Oncol* 2007;24:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917090>.
381. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1086-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912736>.
382. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18:898-902. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256>.

383. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1996-2004. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956258>.
384. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-1983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928658>.
385. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>.
386. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>.
387. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>.
388. Klemperer SJ, Maron SB, Chase L, et al. Initial report of second-line FOLFIRI in combination with ramucirumab in advanced gastroesophageal adenocarcinomas: a multi-institutional retrospective analysis. *Oncologist* 2019;24:475-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30470690>.
389. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1506-1517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355>.
390. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
391. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.
392. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
393. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
394. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438-4444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>.
395. Sym SJ, Hong J, Park J, et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:481-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192279>.
396. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610178>.
397. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008;31:151-156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599>.
398. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:64-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679122>.
399. Maugeri-Sacca M, Pizzuti L, Sergi D, et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res* 2013;32:67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330513>.
400. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Lonsurf for recurrent, metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm632032htm>. Accessed March 6, 2020.
401. Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016;62:46-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208903>.
402. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355453>.
403. Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) aged ≥ 65 years with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC): subgroup analysis from TAGS. *J Clin Oncol* 2019;37:4037. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4037.
404. Mansoor W, Arkenau H-T, ALSINA M, et al. Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) with metastatic gastroesophageal junction cancer (mGEJC): subgroup analysis from TAGS. *J Clin Oncol* 2019;37:4038. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4038.

405. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves trastuzumab (Herceptin) 2010. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170113081145/http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffice/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm230418.htm>. Accessed February 21, 2020.
406. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab in combination with paclitaxel. 2014. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231651/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm421930.htm>. Accessed February 21, 2020.
407. U.S. Food and Drug Administration. Ramucirumab. 2014. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231700/http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm394260.htm>. Accessed February 21, 2020.
408. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in mismatch repair deficient non-colorectal gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2016;34:195. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.195.
409. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma>. Accessed July 14, 2020.
410. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>. Accessed July 14, 2020.
411. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Accessed July 14, 2020.
412. Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83:1175-1181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30927036>.
413. Soularue E, Cohen R, Tournigand C, et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer* 2015;102:324-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744576>.
414. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919-1927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208960>.
415. Tabernero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response analyses of ramucirumab from two randomized, phase III trials of second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Mol Cancer Ther* 2017;16:2215-2222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716815>.
416. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:420-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30718072>.
417. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:717-726. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157491>.
418. Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: long-term follow up from KEYNOTE-059. *J Clin Oncol* 2019;37:4009. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4009.
419. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4012. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012.
420. Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, et al. KEYNOTE-059 update: efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx440.020>.
421. Catenacci DV, Wainberg Z, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 3: safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy for first-line treatment of patients (pts) with PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017;28:suppl_3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx302.008>.
422. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30911859>.
423. Kato K, Shah MA, Enzinger P, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol* 2019;15:1057-1066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735435>.
424. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880231>.
425. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:61-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29116900>.
426. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol* 2018;5:546-550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570649>.

427. Kato K, Kojima T, Hochhauser D, et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: longer term follow-up from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:4032. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4032.
428. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.
429. Arnold A, Daum S, von Winterfeld M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma (AGE) with pan-TRK immunohistochemistry. *Pathol Res Pract* 2019;215:152662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31575452>.
430. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.
431. Shinozaki-Ushiku A, Ishikawa S, Komura D, et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement: identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion. *Gastric Cancer* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189226>.
432. van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, et al. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2011;43:282-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455869>.
433. Burmeister BH, Dickie G, Smithers BM, et al. Thirty-four patients with carcinoma of the cervical esophagus treated with chemoradiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:205-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680872>.
434. Meerten EV, Rij Cv, Tesselar ME, et al. Definitive concurrent chemoradiation (CRT) with weekly paclitaxel and carboplatin for patients (pts) with irresectable esophageal cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:e14508. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e14508.
435. Lou F, Sima CS, Adusumilli PS, et al. Esophageal cancer recurrence patterns and implications for surveillance. *J Thorac Oncol* 2013;8:1558-1562. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389438>.
436. Sudo K, Taketa T, Correa AM, et al. Locoregional failure rate after preoperative chemoradiation of esophageal adenocarcinoma and the outcomes of salvage strategies. *J Clin Oncol* 2013;31:4306-4310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145339>.
437. Dorth JA, Pura JA, Palta M, et al. Patterns of recurrence after trimodality therapy for esophageal cancer. *Cancer* 2014;120:2099-2105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711267>.
438. Sudo K, Xiao L, Wadhwa R, et al. Importance of surveillance and success of salvage strategies after definitive chemoradiation in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3400-3405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225435>.
439. Taketa T, Sudo K, Correa AM, et al. Post-chemoradiation surgical pathology stage can customize the surveillance strategy in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1139-1144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099446>.
440. Manner H, Rabenstein T, Pech O, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy* 2014;46:6-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24353120>.
441. Katada C, Muto M, Manabe T, et al. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005;61:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15729229>.
442. Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: outcomes from United Kingdom registry. *World J Gastroenterol* 2013;19:6011-6019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24106401>.
443. Perry KA, Walker JP, Salazar M, et al. Endoscopic management of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma: experience in a large academic medical center. *Surg Endosc* 2014;28:777-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122245>.
444. Yasuda K, Choi SE, Nishioka NS, et al. Incidence and predictors of adenocarcinoma following endoscopic ablation of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2014;59:1560-1566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395382>.
445. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1840-1847. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815329>.
446. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York Columbia University Press; 1949:199-205.
447. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>.
448. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984;2:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6699671>.
449. U.S. Food and Drug Administration. Current and resolved drug shortages and discontinuations reported to FDA. 2018. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/>. Accessed January 8, 2020.
450. Reynolds J, Chamberland-Tremblay A, Herrington JD, et al. High-versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23:173-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26786027>.
451. Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:578-582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17681104>.
452. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

453. Blazeby JM, Williams MH, Brookes ST, et al. Quality of life measurement in patients with oesophageal cancer. *Gut* 1995;37:505-508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7489936>.
454. Shin JH, Song HY, Kim JH, et al. Comparison of temporary and permanent stent placement with concurrent radiation therapy in patients with esophageal carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:67-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640412>.
455. Didden P, Reijm AN, Eler NS, et al. Fully vs. partially covered self expandable metal stent for palliation of malignant esophageal strictures: a randomized trial (the COPAC study). *Endoscopy* 2018;50:961-971. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895072>.
456. Persson J, Smedh U, Johnsson A, et al. Fully covered stents are similar to semi-covered stents with regard to migration in palliative treatment of malignant strictures of the esophagus and gastric cardia: results of a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:4025-4033. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28236016>.
457. Verschuur EM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Effect of stent size on complications and recurrent dysphagia in patients with esophageal or gastric cardia cancer. *Gastrointest Endosc* 2007;65:592-601 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17383456>.
458. White RE, Chepkwony R, Mwachiro M, et al. Randomized trial of small-diameter versus large-diameter esophageal stents for palliation of malignant esophageal obstruction. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:660-665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25992812>.
- 459 Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 01). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:114-124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29248399>.
460. Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Evaluation of the incidence of esophageal complications associated with balloon dilation and their management in patients with malignant esophageal strictures. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:213-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22194500>.
461. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004;364:1497-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15500894>.
462. Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:144-150 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23710797>.
463. Jacobs M, Macefield RC, Elbers RG, et al. Meta-analysis shows clinically relevant and long-lasting deterioration in health-related quality of life after esophageal cancer surgery. *Qual Life Res* 2014;23:1097-1115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129668>.
464. Donohoe CL, McGillycuddy E, Reynolds JV. Long-term health-related quality of life for disease-free esophageal cancer patients. *World J Surg* 2011;35:1853-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21553202>.
465. Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: implications for survival. *Cancer* 2014;120:286-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555183>.
466. Anandavivelan P, Wikman A, Johar A, Lagergren P. Impact of weight loss and eating difficulties on health-related quality of life up to 10 years after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2018;105:410-418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160918>.
467. Ginex P, Thom B, Jingeleski M, et al. Patterns of symptoms following surgery for esophageal cancer. *Oncol Nurs Forum* 2013;40:E101-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615143>.
468. Deldycke A, Van Daele E, Ceelen W, et al. Functional outcome after Ivor Lewis esophagectomy for cancer. *J Surg Oncol* 2016;113:24-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525826>.
469. Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective study of malabsorption and malnutrition after esophageal and gastric cancer surgery. *Ann Surg* 2015;262:803-808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583669>.
470. Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2005;80:443-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039182>.
471. Schandl A, Lagergren J, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life 10 years after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2016;69:43-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816831>.
472. Baker M, Halliday V, Williams RN, Bowrey DJ. A systematic review of the nutritional consequences of esophagectomy. *Clin Nutr* 2016;35:987-994 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411750>.
473. D'Journo XB, Ouattara M, Loundou A, et al. Prognostic impact of weight loss in 1-year survivors after transthoracic esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus* 2012;25:527-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121887>.
474. Ouattara M, D'Journo XB, Loundou A, et al. Body mass index kinetics and risk factors of malnutrition one year after radical oesophagectomy for cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1088-1093. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334635>.
475. Martin L, Lagergren P. Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1308-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847871>.
475. Beukema JC, van Luijk P, Widder J, et al. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol* 2015;114:85-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554226>.
476. Frandsen J, Boothe D, Gaffney DK, et al. Increased risk of death due to heart disease after radiotherapy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:516-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487946>.
477. Gharz ai L, Verma V, Denniston KA, et al. Radiation therapy and cardiac death in long-term survivors of esophageal cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Result database. *PLoS One* 2016;11:e0158916. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428362>.