

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со  
планоцелуларен карцином на езофагус**

**(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје  
08/2023**

## **Инциденца и епидемиологија**

Езофагеалниот карцином е седми карцином по честота на светско ниво, со 604 000 нови случаи, дијагностицирани во 2020. Тој е 6-та најчеста причина за смрт поради карцином, со приближно 544 000 смртни случаи во 2020.

Постојат два главни подтипови на езофагеален карцином: сквамозен (SCC) и аденокарцином (AC). SCC опфаќа околу 90% од случаите на карцином на езофагус, но инциденцата на AC се зголемува.

Од интерес за регијата на глава и врат е SCC. Конзумацијата на алкохол, пушењето и нивниот синергистички ефект се главни ризик фактори за езофагеален SCC во западната популација. Во земјите со понизок стандард вклучително и делови од Азија и Сахарска Африка, како ризик фактори се сметаат одредени компоненти во исхраната (кисела, лута, зачинета храна) и недостаток на нитрозамин.

## **Дијагноза, патологија и молекуларна биологија**

Сите пациенти со нови симптоми на дисфагија, гастроинтестинално крварење, рекурентна аспирација и губиток на тежина или на апетит треба да се подвргнат на горно интестинална ендоскопија. SCC се јавува најчесто во проксимално - средниот дел на езофагусот. Биопсија треба да се земе од сите сомнителни места. Потребни се минимум 6-8 репрезентативни биопсии од лезиите. Бројот на биопсии треба да биде доволен за патолошка и молекуларна анализа.

## **Патологија**

Дијагнозата треба да се базира на ендоскопската биопсија со хистолошка класификација според СЗО. Диференцијацијата помеѓу SCC и AC е од прогностичко и терапевтско значење.

ИНС боење се препорачува кај лошо диференцираните и недиференцираните карциноми (градус 3/4 - AJCC/UICC) кога морфолошката диференцијација помеѓу SCC и AC е невозможна и за откривање на помалку честите типови како што се неуроендокрини, лимфоми, мезенхимални, меланоми.

## **Молекуларна патологија**

Според CGA истражувачката мрежа идентификувани се 3 подтипови на езофагеален SCC (езофагеален SCC 1, SCC1 и SCC 3), кои се асоцирани со различен дефект во специфичните молекуларни патишта. Досега не се достапни различни терапевтски опции за овие подтипови. Пациентите со езофагеален SCC е покажано дека имаат бенефит од PD-1 блокатори.

<b>Table 1. Diagnostic and staging investigations in oesophageal cancer</b>	
<b>Procedure</b>	<b>Purpose</b>
FBC	Assess for iron-deficiency anaemia
Renal and liver function	Assess renal and liver function to determine appropriate therapeutic options
Endoscopy and biopsy	Obtain tissue for diagnosis, histological classification and molecular biomarkers, e.g. PD-L1 and HER2 status (AC)
EUS	Accurate assessment of T and N stage in potentially resectable tumours
Bronchoscopy with endobronchial ultrasonography	Assess tumour growth towards central airways; complementary to EUS, especially when tumour stricture precludes EUS
CT of thorax + abdomen ± pelvis	Staging of tumour to detect local/distant lymphadenopathy and metastatic disease
PET–CT, if available	Staging of tumour to detect local/distant lymphadenopathy and metastatic disease
Laparoscopy ± washings	Exclude occult metastatic disease involving peritoneum/diaphragm, especially in locally advanced (T3/T4) ACs of the OGJ infiltrating the anatomical cardia

Kaј пациентите кои се кандидати да примаат прва линија на третман со ICI, PD-L1 ИHC се препорачува. PD-L1 експресијата се мери со користење на тумор пропорциски скор -TPS, кој го евалуира процентот на вијабилни туморски клетки кои покажуваат парцијално или комплетно мембрански бојење со било кој интензитет (PD-L1 позитивитет се дефинира како TPS >/1% во случај на прва линија на третман со nivolumab and nivolumab-ipilimumab) или комбиниран позитивен скор (CPS), што се пресметува од вкупниот број на клетки со PD -L1- позитивни плазма мембрански бојења (вклучително и туморските клетки, лимфоцитите и макрофагите) поделени со бројот на витални туморски клетки и помножени со 100 (PD-L1 позитивност се дефинира со CPS >/10 во случај на прва линија на третман со pembrolizumab). Во CheckMate 648 студијата TPS е детерминиран со користење на PD-L1 ИHC 28-8 pharmDx анализа, додека во KEYNOTE-590, PD-L1 ИHC22C3 анализа е користена за одредување на CPS. Kaј повеќе типови на тумори се покажала висока аналитичка усогласеност помеѓу двете анализи иако постојат и податоци за конфликтни резултати. RATIONALE 302 study, PD-L1 expression was assessed using the VENTANA PD-L1 (SP 263).

Во RATIONALE 302 студијата, PD-L1 експресијата била оценета со користење на VENTANA PD-L1 (SP 263) анализата со TAP скор. TAP скорот се дефинира како тотален процент на туморска

област покхиен со туморски клетки со било какво боење на позадината и имуни клетки со било какво боење над позадината. Само пациентите со TAP скор 10 (и повеќе) се дефинирани како PD-L1 позитивни.

## **СТЕЈДИНГ (стадиумско групирање ) И ПРОЦЕНА НА РИЗИК**

Одлуката за иницијален третман на езофагеален карцином се базира на клиничкиот стадиум, кое стејдирање треба да се спроведе со највисок можен степен на точност.

Сејдирањето треба да вклучи комплетен клинички преглед, ендоскопија и комјутерската томографија или FDG -PET скен. EUS може да се користи за T и N стејдирање, но има ниска точност за T1 тумор, во тој случај ендоскопската ресекција е попрецизна за стејдирање и е со тераписки бенефит. EUS е корисен за детерминирање на терапевтската стратегија на два начини: за процена на T4b статусот (дали врши инвазија кон дишниот пат, перикардот или аортата) и за идентификување и биопсија на суспектни метастатски лимфни јазли надвор од оперативото или зрачно поле.

FDG-PET е корисен во идентификување на предходно не детектирани метастази. Треба да се реализира кај пациенти кои се кандидати за езофагектомија, со цел да се избегне непотребна операција.

Езофагеалниот SCC често е придружен од втор примарен карцином со потекло од глава и врат ( HNSPT). Прогнозата за тие пациенти е полоша. Преваленцата за HNSPT кај пациенти со езофагеален SCC е 6,7%, затоа раната детекција може да го подобри крајниот исход кај овие пациенти.

Езофагеалните карциноми треба да се стејдираат согласно AJCC/UICC TNM - 8 издание. Анатомскиот стејдинг треба да биде комплетиран со процена за медицински ризици, (комплетна биохемиска анализа, тестови за пулмонарна, кардио и бубрежна функција) особено кај пациентите кои се планирани за мултимодална терапија и/или операција.

Нутритивниот статус, податоците за губиток на тежина и нутритивната поддршка треба да се обезбедат согласно ESPEN гајдлансите. Понекогаш потребно е пласирање на назогастрична сонда или јејуностомаа.

## МЕНАЏМЕНТ НА ЛОКАЛНА И ЛОКОРЕГИОНАЛНА БОЛЕСТ.

Мултидисциплинарен пристап и планирање е задолжителен. Третманот се одредува заедно со пациентот врз основа на хистолошкиот подтип, клиничкиот TNM стадиум, што и колку ќе може да толерира пациентот, што ги зема во предвид перформанс статусот и коморбидитетите.

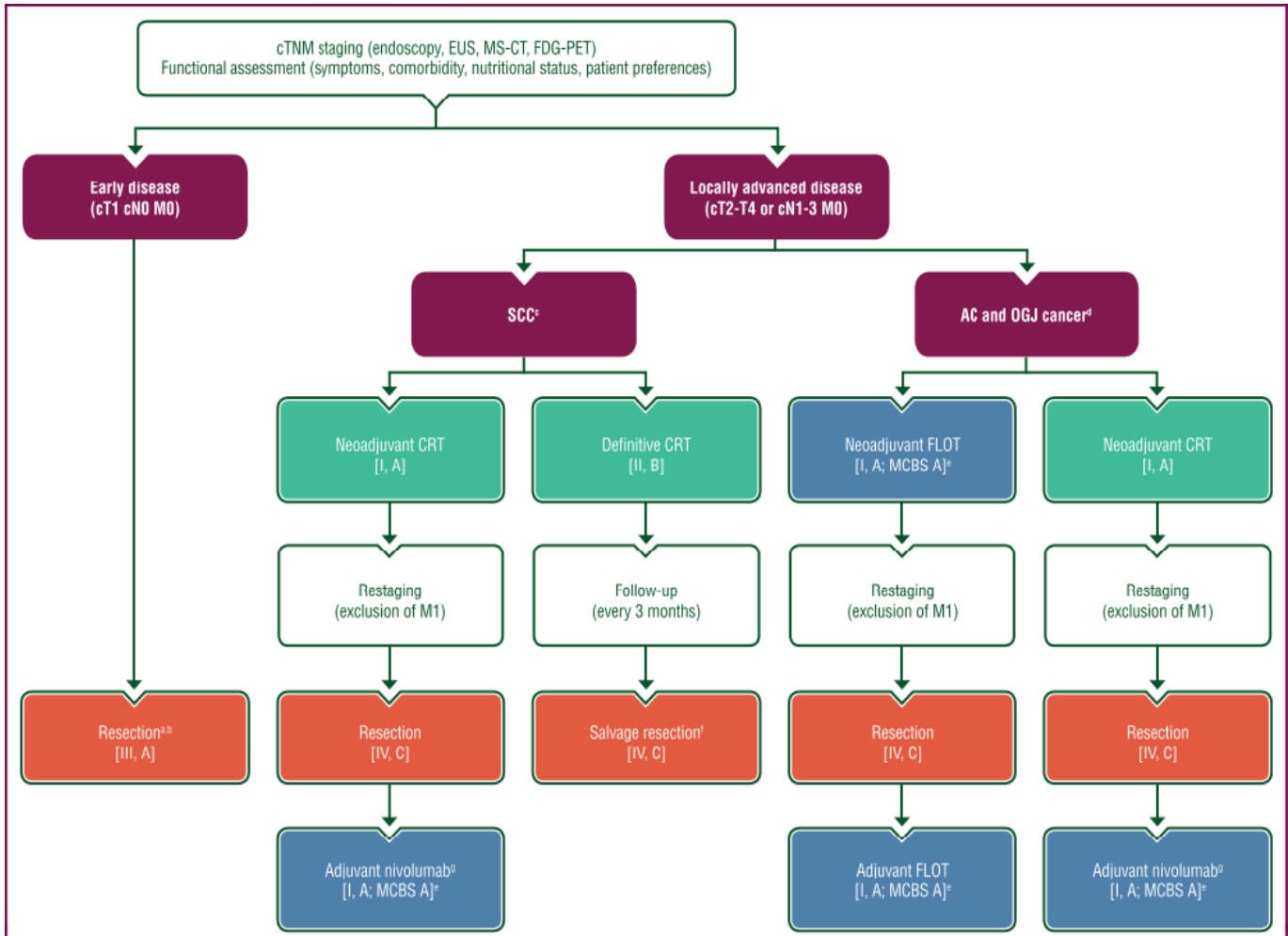


Figure 1. Treatment algorithm for local/locoregional resectable oesophageal and OGJ cancer.

### Рана болест (cT1 N0 M0)

Ендоскопска блок ресекција, со користење на EMR (ендоскопска мукозна ресекција) или ESD (ендоскопска субмукозна дискеција) е третман на избор за лезии со интраепителна високо градусна дисплазија и повеќето T1 тумори. Со тоа се добива точен стејџинг и доколку не се инволвирани длабоките ресекциони маргини или нема јасни знаци за лгл метастази, ендоскопската ресекција, може да се смета за дефинитивен третман. Најсилни ризик фактори за метастази во лимфни јазли се длабочината на инвазија, лимфоваскуларната инвазија, нискиот градус на диференцијација, улцерацијата и големината на туморот.

Ризикот за метастази во лимфни јазли е повисок за SCC и длабоките интрамукозални T1 тумори

имаат потреба од дополнителен третман ако други ризик фактори се исто присутни. Пациентите со инволвирани длабоки ендоскопски ресекциони маргини или сигнификантни ризик фактори за метастази во лимфни јазли треба да се подвргнат на ресекциона операција со соодветна лимфаденектомија, но хеморадиотерапија може да дојде во предвид за стадиум IA SCC со зачувување на органот.

### **Локално напредната, ресекабилна болест (cT2-T4 or cN1-3 M0)**

Операцијата е сеуште основен третман со куративна цел за локално напреднат ресектабилен езофагеалн карцином (cT2-T4a or cN1-3), иако дефинитивна хемотерапија соследење и спасителна езофагектомија кога е потребно за локална туморска контрола исто така се препорачува, дури и кај предходно нересекабилен карцином на езофагеален SCC. Радикална трансторакална езофагектомија со блок лимфаденектомија со две полиња е процедура од избор кај фит пациенти. Минимална инвазивна езофагектомија (МИО) - се повеќе се применува во клиничка пракса. Во три рандомизирани студии се споредуваат МИО со отворена езофагектомија при што се прикажани ниски пост - оперативни морбидитети, побрзо закрепнување, и подобар QoL со МИО. Во однос на онколошките крајни точки како што се чисти ресекциони маргини, пристап до лимфни јазли и преживување исходот се чини не-инфериорен во однос на езофагектомија. Во неодамнешна популационо базирана кохортна студија од Шведска и Финска постигнато е подобар OS по МИО компарирано со отворена езофагектомија. Во високо експертските центри МИО е хируршки пристап од избор.

Пре и периоперативен третман - со користење на хемотерапија или хеморадиотерапија се покажало дека ја зголемува стапката на ресекција со чисти маргини (R0) и стапката на преживување кај езофагеален карцином и треба да се земе во предвид кај сите пациенти со локално напредната ресектабилна болест. Забелешка за оваа препорака се cT2 N0 туморите, за кои постои конфликт во однос на потребата за предоперативен третман, бидејќи студијата вклучила мал број на пациенти од оваа категорија и добиените резултати се конфликтни. Рандомизирана студија во фаза III за езофагеален карцином во I-II стадиум покажала дека преоперативната хеморадиотерапија не ја подобрува R0 стапката на ресекција или преживувањето, но ја зголемува стапката на постоперативен морталитет. Како и да е групата на пациенти била хетерогена и вклучувала cT1-T3 тумори, така да јасниот ефект врз cT2 N0 е непознат. Во моментот постојат недостатоци податоци за да се направат јасни препораки за користа од преоперативен третман кај cT2 N0 тумори.

Базирано на резултатите добиени од CROSS предоперативната хеморадиотерапија може да се препорача како стандарден протокол кај пациентите со SCC на езофагус. Неделен carboplatin - rasclitaxel комбиниран со дози од 41,4Gy во 23 фракции следено со езофагектомија покажало подобро преживување споредено со операција како самостоен модалитет. Токсичноста од третманот е прифатлива и немало зголемување на хируршкиот морбидитет или морталитет. 5 годишниот OS бил >60% за SCC во тримодалниот режим и бил значително повисок од тој во студиите со операција како самостоен модалитет или дефинитивна хеморадиотерапија.

Со оглед на високата стапка на одговор на SCC на езофагус на хеморадиотерапија, истата може да се примени како алтернативен третман со куративна цел со можност за спасителна езофагектомија кај одредени случаи. Овој третман бил пионер на фаза III студијата на RTOG која користела комбинација на cisplatin и 5-fluorouracil (5-FU) со радиотерапија (RT).

Неодамнешна фаза III студија за дефинитивна CRT со инкорпорирање на новите модерни техники на радиотерапија, покажала охрабрувачки резултати во однос на стапката на 3 годишен OS од 47,8% и средно преживување од 35,9 месеци. Дејството на дефинитивната CRT е поддржано од две проспективни, рандомизирани студии кои покажале еквивалентен OS со дефинитивна CRT без хирургија компарирано со предоперативна CRT следено со хирургија, иако не - оперативниот третман е асоциран со повисока стапка на рецидивирање.

На тој начин препорачани се преоперативната хеморадиотерапија, следена со хирургија или дефинитивната хеморадиотерапија со активно следење и спасителна хирургија за локална резидуа или рецидив. Дефинитивна CRT се препорачува за цервикално локализирани тумори каде операцијата би повлекла и ларингектомија.

*Адјувантен nivolumab по тримодална терапија.* Фаза III CheckMate 577 студијата ја евалуирала улогата на адјувантен третман со nivolumab по операција во тек од една година кај пациенти со SCC на езофагус, кои примале и неoadјувантна CRT и имало јасна резидуа (ypT1 and/or ypN1). Студијата покажала сигнификантно подобрување на преживувањето без болест за пациенти третирани со адјувантен nivolumab (22.4 месеци) компарирно со плацебо (11.0 месеци). Поради тоа адјувантен nivolumab се препорачува за оваа индикација. PD-L1 тестирање не е потребно за овие случаи.

*Дефинитивна CRT.* Како што е опишано погоре, дефинитивна CRT (со активно следење и спасителна операција) е препорачно кај ресектабилен езофагеален SCC. Како додаток, дефинитивната CRT треба да се земе во предвид за пациенти со езофагеален карцином кои не може да се оперираат. Традиционалниот режим за дефинитивна CRT се 4 циклуси на cisplatin- 5-FU (или сареситабине) комбинирано со RT во доза од 50,4Gy со 28 фракции (или 50Gy со 2 фракции). Алтернативно, 6 циклуси на folinic acide - 5-FU - oxaliplatin (FOLFOX) може да се земат во предвид. Во последните години неделен carboplatin- paclitaxel е комбиниран со RT како дефинитивен третман. Иако овај режим не е директно спореден со cisplatin- 5-FU во рандомизирана студија во фаза III, често се користи поради неговиот поволен профил на токсичност. Ретроспективни компаративни студии ја прикажале еквивалентноста во ефикасноста помеѓу различните режими. Како минимален услов RT треба да се испорача со примена на 3D конформална RT, иако IMRT или VMAT се преферирани за минимизирање на радијационите дози на здравите ткива. Во моментов има многу малку докази кои ја поддржуваат употребата на радиотераписки дози >50.4 Gy во дефинитивен третман на езофагеален карцином. Рандомизирана фаза III студија која ги евалуирала радиотераписките ескалациски дози не покажала подобрена локална контрола или преживување со RT дози >50.4 Gy. Ова е важно ако спасителна операција е планирана како тераписка стратегија бидејќи дозите >55 Gy се асоцирани со повисок пост-оперативен морталитет и морбидитет.

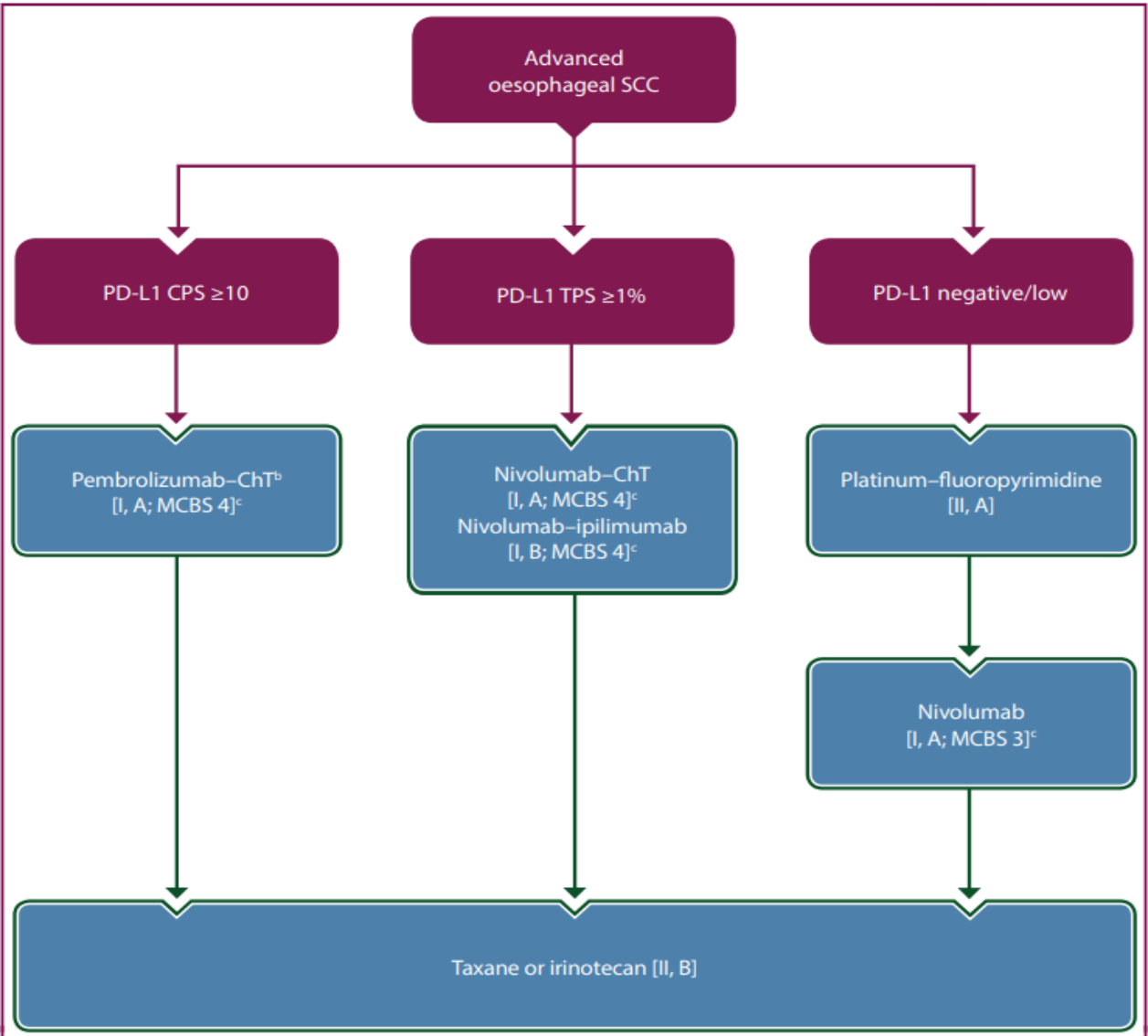


Figure 2. Treatment algorithm for advanced oesophageal SCC.<sup>a</sup>



## Менаџмент на напредната и метастатска болест

Кај пациентите со карцином на езофагус кој е метастатски или нересектабилен и не може да се третира со куративна цел, CRT има лоша прогноза, преживувањето во оваа клиничка студија било <1 година, како и да е примената на ICI со ChT го подобрило преживувањето кај овие пациенти.

### Прва-линија на ChT на езофагеален SCC

- стандардна прва линија на езофагеален SCC е platinum- fluoropyrimidine. Податоците од студии за локорегионален напреднат SCC сугерирале не еквивалентност за cisplatin- oxaliplatin режимот, при што е постигнат еквивалентен исход и редуцирана токсичност кај пациенти кои поради напредната возраст или изнемоштеност примале редуцирана доза на oxaliplatin- capecitabine хемотерапија.

### Прва линија на ChT плус ICI или ICI без ChT

- SCC се покажал како сензитивен на ICI базирано на ефикасноста на anti-PD-1 антители монотерапијата, кај пациенти со елевирани нивоа на PD-L1 експресија со користење на CPS. Фаза III KEYNOTE-590 студијата го евалуирало ефектот од додавање на anti-PD-1 антители pembrolizumab на cisplatin 5-FU кај пациенти со нетретиран, напреднат SCC. Анализите сугерирале дека нема бенефит кај пациентите со PD-L1 CPS <10. Фаза III CheckMate 648 студија вклучила пациенти со третман наивен напреднат SCC на cisplatin-5-FU; nivolumab- cisplatin-5-FU или nivolumab плус anti-CTLA-4 антители - ipilimumab. Пациентите третирани со nivolumab -ChT имале подобрен OS компарирано со пациентите третирани само со ChT, овај бенефит е особено забележан кај пациентите со туморска - клеточна експресија на PD-L1 1% со TPS (HR 0.54, 99.5% CI 0.37-0.80; P < 0.001). Nivolumab- ipilimumab го подобрил OS компарирано со ChT како самостоен модалитет во CheckMate 648, но забележана е стапка на понизок радиолошки одговор при nivolumab-ipilimumab компарирано со ChT како самостоен модалитет или nivolumab-ChT, што резултирало со понизок степен на препорака на овај режим споредено со nivolumab-ChT. Конечно во фаза III ESCORT-1st студијата, кинески пациенти со нетретиран напреднат SCC биле испитани да примаат carboplatin- paclitaxel со или без anti-PD-1 антители - camrelizumab. Демонстрираните податоци покажале подобрување во преживувањето без прогресија и OS кај пациенти со езофагеален SCC третирани со camrelizumab-ChT.

### Втора и субсеквентни линии на третман за езофагеален SCC

За пациентите со езофагеален SCC, втора линија на nivolumab монотерапија е опција, базирано на резултатите од фаза III ATTRACTION-3 студија. Во оваа студија, предоминантно со Азијски пациенти предходно третирани со platinum -fluoropyrimidine биле рандомизирани да примаат nivolumab или taxane базирана хемотерапија. Стапката на одговор била компарирана помеѓу двете групи, при што nivolumab е асоциран со подобрен OS компарирано со ChT (HR 0.77, 95% CI 0.62-0.96; P = 0.019). Третманскиот одговор не бил афектиран од PD-L1 експресијата, а процената на PD-L1 со користење на CPS не е прикажана. Слични резултати се забележани со tislelizumab во глобална фаза III RATIONALE 302 студија. Онаму каде што е одобрено, pembrolizumab може да биде опција за пациентите со предходно третиран SCC со PD-L1 CPS 10, базирано на резултатите од фаза III KEYNOTE-181 студија која ја компарира монотерапијата со pembrolizumab со хемотерапија кај предходно третиран SCC (пациентите кои примиле прва линија на третман со ICI не биле вклучени). Бенефит во однос на OS е постигнат кај пациентите со SCCи CPS >10. По

третман од втора линија пациентите со езофагеален SCC може да се планираат за ChT со taxane или irinotecan.

### **Следење, долгорочни импликации и преживување**

Најголем дел од релапсите се случуваат во тек на првите 2 години од комплетираниот третман. Потенцијално третирачки релапси се прикажани во период >5години по локалниот третман. Освен за тие пациенти кои потенцијално може да бидат кандидати за ендоскопска реинтервенција или рана спасителна операција по неуспех на ендоскопска ресекција или дефинитивна CRT, нема податоци за регуларно следење. Затоа следењето треба да е насчено на симптомите, нутрицијата и психолошката поддршка.

Мултидисциплинарни тимови се потребни во фазата на следење. Пациентите може да развијат различни потреби и проблеми поврзани со губитокот на езофагусот, други третмански последици или психосоцијални потреби. Експертизата на диетолози, радиолози, гастроентерохепатлози, психолози и социјални работници е често потребна за време на следењето. Во случај на комплетен одговор на дефинитивна CRT, препорачано е 3месечно следење базирано на ендоскопија, биопсија и КТ иследување со цел рана детекција на рецидив за кој ќе може да се примени спасителна операција.