

Нерешенные вопросы терапии плоскоклеточного рака пищевода (краткое сообщение)

Бахулова А. М.

заведующая, химиотерапевтическое отделение дневного стационара

Мельничук О. В.

врач-онколог, отделение дневного стационара

1 – Московский Медицинский Онкологический Центр, АО Европейский Медицинский Центр, Москва, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бахулова Айшат Магомедовна; **e-mail:** Ajshat-89@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

За последние годы химиотерапевтическое лечение рака пищевода претерпело серьёзные изменения. Появление новых иммунотерапевтических препаратов создало новые линии терапии, а также позволило серьёзно улучшить показатели общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования у данных пациентов. Однако, на сегодняшний день не все пациенты могут получить доступ к современной терапии. К сожалению, в литературе слабо представлены данные по распределению пациентов на разных опциях терапии, а также данные по опциям терапии у пациентов на поздних линиях. В данной статье представлена справка по имеющимся данным по распределению пациентов по линиям и опциям терапии.

Ключевые слова: рак пищевода, иммунотерапия, современное лечение рака, статистика рака пищевода

doi: 10.29234/2308-9113-2024-13-1-65-72

Для цитирования: Бахулова А. М., Мельничук О. В. Нерешенные вопросы терапии плоскоклеточного рака пищевода (краткое сообщение). *Медицина* 2025; 13(1): 65-72

Введение

Рак пищевода – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки пищевода [8]. В этиологии заболевания придается значение постоянному химическому, механическому или термическому раздражению слизистой оболочки пищевода, приводящему к развитию интраэпителиальной неоплазии (дисплазии эпителия). К непосредственным факторам риска относится постоянное употребление слишком горячей пищи и напитков. Курение табака и употребление алкоголя являются независимыми факторами риска, однако в сочетании с другими увеличивают риск возникновения заболевания. У пациентов с аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся гиперкератозом ладоней и стоп, риск развития рака пищевода составляет 37%. Отдельно выделяют заболевание – пищевод Баррета, при котором метаплазированный кишечный эпителий появляется в дистальных отделах пищевода. Риск возникновения рака пищевода у таких пациентов

примерно в 30 раз выше, чем в популяции. Развитие пищевода Баррета связано с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и является ее осложнением [10].

Актуальность

Плоскоклеточный рак является наиболее частой морфологической формой рака пищевода в России, по данным отечественных регистров он выявляется примерно в 70% случаев [1]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины.

Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 6:1. Это связано с тем, что курение и употребление алкоголя, которые являются основными факторами риска, более распространены среди мужчин. Более половины случаев плоскоклеточного рака пищевода выявляется на поздних стадиях, при этом радикальное лечение, включающее хирургический, комбинированный и химиолучевой метод, может быть проведено только в 43% случаев [2,3]. По статистическим данным рак пищевода встречается с частотой 9.7 на 100 000 тыс. населения. Общее количество пациентов, состоящих на учете, составляет 7332 на 2023 год [2].

Факторы, влияющие на развитие рака пищевода

Тилоз, или локализованная пальмарно-плантарная кератодермия, представляет собой редкое генетическое заболевание, передающееся по наследству аутосомно-доминантным путем. У пациентов с этим заболеванием наблюдается аномальное строение плоского эпителия слизистой оболочки пищевода. Риск развития рака пищевода (РП) на фоне эзофагита у таких больных в 5-10 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции. Интересно, что в патологически измененном эпителии пациентов с РП, возникшим на фоне неизменной слизистой оболочки, был обнаружен ген 17q25 [1].

Синдром Пламмера-Винсона проявляется в виде хронического эзофагита, связанного с дефицитом железа, фиброзным изменением стенки пищевода и нарушением глотания (дисфагией). Около 10% пациентов с этим синдромом впоследствии сталкиваются с развитием РП. Точные механизмы онкогенеза при данном заболевании остаются не до конца изученными. Однако предполагается, что онкологический процесс провоцируется длительным воспалением слизистой оболочки пищевода на фоне хронического дефицита железа и ее регулярной травматизацией вследствие фиброзных изменений [2].

При ожоговых стриктурах риск злокачественного перерождения тканей увеличивается в несколько раз, особенно спустя 20–30 лет после травмы. Основной механизм канцерогенеза в таких случаях связан с постоянным повреждением слизистой оболочки в области сформировавшейся стриктуры [3].

Ахалазия – это идиопатическое нарушение моторной функции пищевода, которое сопровождается повышенным давлением в нижней его трети из-за частичного расслабления кардиального жома и мышц данной области. У пациентов с этим заболеванием вероятность развития рака пищевода (РП) возрастает в 16-20 раз. Средний период от появления первых симптомов ахалазии до выявления онкологического процесса составляет 15-17 лет. Злокачественная трансформация слизистой происходит в расширенном сегменте пищевода, подвергающемся хроническому раздражению из-за задержки пищи [4].

Некоторые исследователи связывают папилломавирусную инфекцию с высоким уровнем заболеваемости РП в странах Азии и Южной Африки. Данный вирус широко известен как фактор, провоцирующий рак шейки матки и орофарингеальный рак. Его онкогенный потенциал обусловлен действием белков E6 и E7, которые взаимодействуют с генами Rb и p53. Согласно исследованиям De Villers, ДНК вируса папилломы человека обнаруживается у 17% пациентов с РП в Китае. Однако в регионах с низкой частотой заболеваемости РП, где преобладает аденокарцинома, этот вирус не выявляется [5].

В последние годы особое внимание уделяется гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее возможному осложнению – пищеводу Барретта (ПБ). Полвека назад на долю аденокарциномы приходилось лишь 2-3% случаев РП, но в экономически развитых странах наблюдается значительный рост этого типа опухолей. В настоящее время аденокарцинома составляет до 60% случаев злокачественных новообразований пищевода. В США и Европе ее распространенность начала резко расти с 1970-х годов, увеличившись за 30 лет на 350% [6].

Точные причины такого роста остаются неясными, но известно, что пищевод Барретта является предраковым состоянием, способствующим развитию аденокарциномы. Эпидемиологические исследования выявили несколько ключевых факторов риска, среди которых курение, употребление алкоголя и ожирение. Курение связано с 40% случаев аденокарциномы, а избыточный вес – с 33%. У людей с ожирением и малоподвижным образом жизни повышается внутрибрюшное давление, что, в свою очередь, способствует развитию рефлюксной болезни. Частые эпизоды гастроэзофагеального рефлюкса приводят к хроническому воспалению, трансформации слизистой пищевода и, как следствие, повышенному риску аденокарциномы [7].

Современные подходы к терапии

1-я линия терапии

В США стандартом первой линии терапии для распространенного аденокарциномы пищевода (ЕАС) и аденокарциномы гастроэзофагеального перехода (GEJAC) традиционно

является комбинация химиотерапевтических препаратов, таких как 5-фторурацил (5-FU) и цисплатин. Однако в последние годы к этим схемам стали добавлять иммунотерапию. Например, ниволумаб (ингибитор контрольных точек иммунного ответа) в сочетании с химиотерапией показал хорошие результаты в клинических исследованиях и был включен в стандарты лечения [8].

В Китае до одобрения иммунотерапии основным методом лечения также была химиотерапия. Однако после введения ингибиторов PD-1, таких как камрелизумаб и торипалимаб, схемы лечения начали активно меняться [9]

2-я линия терапии [8]

При прогрессировании заболевания после первой линии терапии применяются другие комбинации. В США и Китае стандартными препаратами второй линии являются:

- Паклитаксел, доцетаксел (таксаны)
- Иринотекан
- Рамусирумаб (ингибитор VEGF)
- Ниволумаб в монотерапии при PD-L1-позитивных опухолях

3-я и последующие линии терапии [8]

На поздних стадиях рака пищевода, если опухоль продолжает прогрессировать, пациентам могут назначаться:

- Тафаситамаб, ленватиниб (таргетные препараты)
- Комбинации ингибиторов контрольных точек PD-1 и CTLA-4
- Экспериментальные схемы в рамках клинических испытаний

Иммунотерапия и статистика ее применения

Иммунотерапия значительно улучшила результаты лечения рака пищевода, особенно у пациентов с экспрессией PD-L1. В Китае эти показатели выше, так как иммунотерапия активно применяется в комбинации с химиотерапией даже на более ранних стадиях [10].

Современные подходы к терапии 1 линии нерезектабельного плоскоклеточного рака пищевода включают комбинации иммунотерапевтических агентов и химиотерапии, которые достоверно увеличивают как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость, что подтверждается данными клинических исследований и данными реальной клинической практики [11]. Во второй линии используется монотерапия иммуноонкологическими препаратами, которая демонстрирует невысокую эффективность и нуждается в дальнейшем улучшении. Современные иммуноонкологические препараты имеют ограничения, связанные с уровнем экспрессии PD-L1, и эффективны только у пациентов с высоким уровнем PD-L1 [12].

Среди пациентов с нерезектабельным местно-распространенным и метастатическим раком у 20% рекомендованная на данной стадии заболевания паллиативная химиотерапия и химиоиммунотерапия не проводится в силу неудовлетворительного общего состояния пациентов (оценка по шкале ECOG >2) или выраженной (III-IV степени) дисфагии, затрудняющей адекватное питание пациента [4].

Паллиативная химиотерапия и химиоиммунотерапия также является основным методом лечения у пациентов с прогрессированием заболевания после ранее выполненного радикального лечения, при этом у 80% пациентов общее состояние здоровья позволяет использование данного метода лечения. На основании данных наблюдательных ретроспективных исследований можно ожидать, что в течение года рецидив после хирургического лечения будет выявлен у 420 пациентов и у 650 – после комбинированного или химиолучевого лечения [5-7]. При рецидиве после хирургического лечения проводится химиотерапия и химиоиммунотерапия в соответствии со схемами, рекомендованными при плоскоклеточном раке пищевода для 1-й линии терапии, при рецидиве после комбинированного или химиолучевого лечения в соответствии с рекомендациями для 2-й линии терапии [11].

У 75% пациентов с плоскоклеточным раком пищевода, получивших в 1-й линии химиотерапию, разовьется прогрессирование, примерно у 50% из них общее состояние позволит начать 2-ю линию терапии [7,8].

Выводы

1. Эпидемиология и актуальность проблемы. Плоскоклеточный рак пищевода (ПКРП) остается одной из наиболее агрессивных и социально значимых форм онкологических заболеваний в России, составляя около 70% всех случаев рака пищевода. Преобладание мужчин среди пациентов (6:1) связано с распространенностью курения и употребления алкоголя. Более половины случаев диагностируются на поздних стадиях, что ограничивает возможности радикального лечения.

2. Современные методы терапии. Включение иммунотерапевтических препаратов (ингибиторов PD-1/PD-L1) в схемы первой линии терапии значительно улучшило показатели общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (PFS). Однако доступ к современным методам лечения остается ограниченным, особенно для пациентов с тяжелым общим состоянием (ECOG >2) или выраженной дисфагией.

3. Проблемы терапии на поздних линиях. Вторая и последующие линии терапии демонстрируют меньшую эффективность, особенно при монотерапии иммунопрепаратами. Уровень экспрессии PD-L1 остается ключевым предиктором ответа на лечение, что требует разработки новых стратегий для пациентов с низкой экспрессией биомаркера.

4. Неудовлетворенные потребности. Около 20% пациентов не получают рекомендованную системную терапию из-за тяжелого состояния, что подчеркивает необходимость разработки более безопасных и эффективных методов лечения. Кроме того, требуется дальнейшее изучение оптимальных комбинаций иммунотерапии и таргетных препаратов для повышения эффективности на поздних линиях.

5. Перспективы исследований. Для улучшения прогноза пациентов с ПКРП необходимо:

- Расширение доступа к иммунотерапии в рамках первой линии.
- Разработка новых биомаркеров для персонализации лечения.
- Изучение комбинированных режимов (например, двойная иммунотерапия PD-1 + CTLA-4, таргетные препараты).
- Улучшение поддерживающей терапии для пациентов с дисфагией и тяжелым соматическим статусом.

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в лечении плоскоклеточного рака пищевода, остаются нерешенные вопросы, связанные с доступностью терапии, эффективностью на поздних стадиях и индивидуальным подбором лечения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию существующих протоколов и поиск новых терапевтических мишеней для улучшения выживаемости и качества жизни пациентов.

Литература

1. Mandard A.M., Hainaut P., Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res.* 2000; 462(2-3): 335-342, doi: 10.1016/s1383-5742(00)00019-3
2. Ford S.J., Bedford M.R., Pang W., et al. A comparative study of the iron status of patients with oesophageal adenocarcinoma to determine suitability for a clinical trial of iron chelation therapy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014; 96(4): 275-278, doi: 10.1308/003588414X13946184900282

3. Yang F., Hu Y., Shi Z., et al. The occurrence and development mechanisms of esophageal stricture: state of the art review. *J Transl Med.* 2024; 22(1): 123, doi: 10.1186/s12967-024-04932-2
4. Nesteruk K., Spaander M.C.W., Leeuwenburgh I., et al. Achalasia and associated esophageal cancer risk: What lessons can we learn from the molecular analysis of Barrett's-associated adenocarcinoma? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872(2): 188291, doi: 10.1016/j.bbcan.2019.04.007
5. Liu H., Yang X., Liu L., et al. Incidental detection of sinonasal inverted papilloma with 68Ga-FAPI PET/CT in a patient with esophageal cancer. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(10): 845-846, doi: 10.1097/RLU.0000000000003733
6. Quante M., Wang T.C., Bass A.J. Adenocarcinoma of the oesophagus: is it gastric cancer? *Gut.* 2023; 72(6): 1027-1029, doi: 10.1136/gutjnl-2022-327096
7. Zhang X., Yang X., Zhang T., et al. Association of educational attainment with esophageal cancer, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux disease, and the mediating role of modifiable risk factors: A Mendelian randomization study. *Front Public Health.* 2023; 11: 1022367, doi: 10.3389/fpubh.2023.1022367
8. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(4): 393-422, doi: 10.6004/jnccn.2023.0019
9. Yamamoto S., Kato K. Immuno-oncology for esophageal cancer *Future Oncol.* 2020; 16(32): 2673-2681, doi: 10.2217/fon-2020-0545
10. Yang H., Wang F., Hallemeier C.L., et al. Oesophageal cancer. *The Lancet* 2024; 404(10466): 1991-2005, doi: 10.1016/S0140-6736(24)02226-8
11. Рак пищевода и кардии. Клинические рекомендации. М.: Минздрав России. 2024.
12. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Райс А.Б., и соавт. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода. *Злокачественные опухоли* 2023; 13(2): 29-55, doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-3.

Unresolved Issues in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. Brief Report

Bakhulova A. M.

Head, Chemotherapeutic Department of the Day Hospital

Melnichuk O. V.

Oncologist, Day Hospital Department

Moscow Medical Oncological Center, JSC European Medical Center, Moscow, Russian Federation

Corresponding Author: Bakhulova Aishat; **e-mail:** Ajshat-89@mail.ru

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

In recent years, chemotherapy for esophageal cancer has undergone significant changes. The emergence of new immunotherapeutic drugs has created new lines of therapy and significantly improved overall survival and progression-free survival rates in these patients. However, not all patients currently have access to modern treatments. Unfortunately, there is limited published data on the distribution of patients across different therapy options, as well as on treatment choices for patients in later lines of therapy. This article provides an overview of the available data on patient distribution across therapy lines and options.

Keywords: esophageal cancer, immunotherapy, modern cancer treatment, esophageal cancer statistics

References

1. Mandard A.M., Hainaut P., Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res.* 2000; 462(2-3): 335-342, doi: 10.1016/s1383-5742(00)00019-3
2. Ford S.J., Bedford M.R., Pang W., et al. A comparative study of the iron status of patients with oesophageal adenocarcinoma to determine suitability for a clinical trial of iron chelation therapy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014; 96(4): 275-278, doi: 10.1308/003588414X13946184900282
3. Yang F., Hu Y., Shi Z., et al. The occurrence and development mechanisms of esophageal stricture: state of the art review. *J Transl Med.* 2024; 22(1): 123, doi: 10.1186/s12967-024-04932-2
4. Nesteruk K., Spaander M.C.W., Leeuwenburgh I., et al. Achalasia and associated esophageal cancer risk: What lessons can we learn from the molecular analysis of Barrett's-associated adenocarcinoma? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019; 1872(2): 188291, doi: 10.1016/j.bbcan.2019.04.007
5. Liu H., Yang X., Liu L., et al. Incidental detection of sinonasal inverted papilloma with 68Ga-FAPI PET/CT in a patient with esophageal cancer. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(10): 845-846, doi: 10.1097/RLU.0000000000003733
6. Quante M., Wang T.C., Bass A.J. Adenocarcinoma of the oesophagus: is it gastric cancer? *Gut.* 2023; 72(6): 1027-1029, doi: 10.1136/gutjnl-2022-327096
7. Zhang X., Yang X., Zhang T., et al. Association of educational attainment with esophageal cancer, Barrett's esophagus, and gastroesophageal reflux disease, and the mediating role of modifiable risk factors: A Mendelian randomization study. *Front Public Health.* 2023; 11: 1022367, doi: 10.3389/fpubh.2023.1022367
8. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(4): 393-422, doi: 10.6004/jnccn.2023.0019
9. Yamamoto S., Kato K. Immuno-oncology for esophageal cancer *Future Oncol.* 2020; 16(32): 2673-2681, doi: 10.2217/fon-2020-0545
10. Yang H., Wang F., Hallemeier C.L., et al. Oesophageal cancer. *The Lancet* 2024; 404(10466): 1991-2005, doi: 10.1016/S0140-6736(24)02226-8
11. Rak pishchevoda i kardii. Klinicheskie rekomendacii. [Cancer of the esophagus and cardia. Clinical recommendations] Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. 2024 (In Russ.)
12. Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Rays A.B., et al. Meta-analiz issledovanij effektivnosti dobavleniya anti-PD1 antitel k himioterapii pervoj linii rasprostranyonnogo raka pishchevoda. [Meta-Analysis of Studies on the Effectiveness of Adding Anti-Pd1 Antibodies to the First-Line Chemotherapy In Advanced Esophageal Cancer.] *Zlokachestvennye opuholi [Malignant Tumors]* 2023; 13(2): 29-55, doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-3. (In Russ.)