

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Современные подходы к лечению рака пищевода»

Resolution on the results of the expert council on the topic “Modern approaches to the treatment of esophageal cancer”

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Современные подходы к лечению рака пищевода». Злокачественные опухоли 2024;14(4):91–94. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

For citation: Resolution on the results of the expert council on the topic “Modern approaches to the treatment of esophageal cancer”. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):91–94 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

28 августа 2024 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к лечению рака пищевода.

Лечение злокачественных новообразований рака пищевода является актуальной и социально значимой проблемой. Ежегодно больше 500 000 человек заболевают раком пищевода в мире [1]. В России в 2023 году зарегистрировано более 7 тысяч пациентов.

Совет экспертов был создан для обсуждения современных методов лечения рака пищевода с акцентом на новейшие достижения в области иммунотерапии. Особое внимание уделено роли ингибиторов PD-1, таких как камрелизумаб, в лечении этого заболевания. Были рассмотрены результаты клинических исследований и данные по эффективности различных схем лечения. Выбор подхода к лечению плоскоклеточного рака пищевода зависит от стадии заболевания и состояния пациента. Современные опции лечения включают сочетание хирургии, химиолучевой терапии, лекарственной терапии, включая и иммунотерапию.

Однако остаются нерешенными вопросы и проблемы, связанные с лечением, которые были рассмотрены на этом Совете экспертов.

Ключевые слова: рак пищевода, иммунотерапия, камрелизумаб, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Целью Совета экспертов являлось расширение возможностей существующих инновационных методов лечения больных раком пищевода

Цели совета экспертов

1. Обсуждение современных подходов к терапии рака пищевода и оценка эффективности и безопасности препарата камрелизумаб в исследованиях ESCORT, ESCORT 1st, а также ESCORT-NEO
2. Определение возможного места препарата камрелизумаб в клинических рекомендациях и профиля пациента для назначения иммунотерапии.

Эпидемиология рака пищевода

Рак пищевода (РП) является серьезным онкологическим заболеванием, распространенность которого значительно

варьирует в зависимости от региона, этнической принадлежности и образа жизни. Заболеваемость и смертность от этого заболевания демонстрируют устойчивый рост во многих странах [1].

Частота заболевания

Заболеваемость: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году в мире было зарегистрировано около 604 000 новых случаев рака пищевода, что делает его 7-м по частоте среди всех типов рака в мире. Абсолютное число умерших в мире составило 544 000 в 2020 году, что ставит рак пищевода на 6 место среди причин смертности от рака [1].

Региональные различия: наиболее высокий показатель заболеваемости отмечается в странах «пищеводного пояса», который простирается через Восточную Африку, Иран, Центральную Азию и Северо-Восточный Китай. В этих регионах заболеваемость может достигать 100 случаев на 100 000 человек. В то же время в Запад-

ной Европе и Северной Америке заболеваемость ниже, но за последние десятилетия отмечен рост числа случаев аденокарциномы пищевода, связанный с ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1]. По данным отечественных онкологических регистров ежегодно в России регистрируется около 8000 новых случаев рака пищевода. Это выводит рак пищевода на 15 место в структуре онкологической заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в стране (5,4 случаев на 100000 населения) [2].

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 [2].

Актуальные схемы лечения

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 [3,4]. Во второй линии используется монотерапия иммуноонкологическими препаратами, которая демонстрирует невысокую эффективность и нуждается в дальнейшем улучшении [5]. Современные иммуноонкологические препараты имеют ограничения, связанные с уровнем экспрессии PD-L1, и эффективны только у пациентов с высоким уровнем PD-L1 [4].

О ПРЕПАРАТЕ КАМРЕЛИЗУМАБ

Камрелизумаб является ингибитором иммунных контрольных точек, который блокирует белок PD-1 (программируемая клеточная смерть-1), экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов. Препарат активирует иммунную систему, позволяя ей эффективно бороться с опухолевыми клетками. Камрелизумаб был разработан и активно используется в Китае для лечения различных злокачественных опухолей, в том числе рака пищевода [6]. Для препарата характерна более высокая афинность к PD-1, по сравнению с уже применяющимися в России ингибиторами PD-1, низкий уровень связывания Fc-фрагмента, а также связывание с гликозилированными рецепторами PD-1 [6].

Механизм действия

Камрелизумаб, как и другие ингибиторы PD-1, блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандом PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и иммунных клетках. Это подавляет «тормозной» механизм иммунной системы и позволяет Т-клеткам распознавать и атаковать опухолевые клетки, что делает препарат эффективным средством в лечении опухолей, избегающих иммунного надзора [7].

Применение при раке пищевода

Исследования показали, что камрелизумаб эффективен в лечении плоскоклеточного рака пищевода, как у пациентов с метастатическим и рецидивирующим заболеванием, так и при использовании в неоадьювантном режиме. В первой и второй линиях терапии рака пищевода препарат показал хорошие результаты в увеличении общей выживаемости (ОВ) и времени без прогрессирования (ВБП) у пациентов, у которых стандартные методы лечения (например, химиотерапия) не дали желаемого эффекта. Согласно данным, представленным в подгрупповых анализах клинических исследований, уровень экспрессии PD-L1 не оказывал статистически значимого влияния на эффективность камрелизумаба в терапии рака пищевода [8].

Ключевые исследования камрелизумаба при раке пищевода

Исследование ESCORT (III фаза)

Цель: оценка эффективности и безопасности монотерапии камрелизумабом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода после ранее проведенного лечения.

Результаты: в группе, получавшей камрелизумаб, медиана общей выживаемости составила 8,3 месяца по сравнению с 6,2 месяцами в группе химиотерапии (доцетаксел, иринотекан). Камрелизумаб продемонстрировал снижение риска смерти по сравнению с химиотерапией второй линии на 27% ($p = 0,0010$) [8].

Исследование ESCORT-1st (III фаза)

Цель: оценка комбинации камрелизумаба и химиотерапии (паклитаксел и цисплатин) у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком пищевода в сравнении с аналогичным режимом химиотерапии.

Результаты: в группе комбинированной терапии медиана общей выживаемости составила 15,3 месяца, что выше, чем у пациентов, получавших только химиотерапию (12,0 месяцев, HR 0,70, $p = 0,001$). Также, частота контроля заболевания (ЧКЗ) была достоверно выше в группе камрелизумаба по сравнению с группой сравнения — 72,1% против 62,1% [9].

Исследование ESCORT-NEO (III фаза):

Цель: изучение использования камрелизумаба в неоадьювантной терапии у пациентов с локализованным плоскоклеточным раком пищевода.

Результаты: у пациентов, получавших камрелизумаб в комбинации с химиотерапией (цисплатин + паклитаксел/наб-паклитаксел) перед операцией, наблюдалась высокая частота полного патоморфологического ответа (камрелизумаб + цисплатин + наб-паклитаксел — 28%, камрелизумаб + цисплатин + паклитаксел — 15,4%) [10,11].

Резюмируя, следует отметить, что при сравнении со стандартной химиотерапией комбинация камрелизумаба

с химиотерапией демонстрирует обнадеживающие данные по уровню частоты объективного ответа, демонстрирует преимущество по выживаемости без прогрессирования, хотя имеющиеся данные по общей выживаемости незрелые и требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным участники Совета экспертов пришли к следующему:

1. Современные подходы к лечению нерезектабельных форм рака пищевода основываются на мультидисциплинарном подходе с применением химиотерапевтических агентов в комбинации с лучевой терапией, однако остаются нерешенные проблемы, а именно:
 - Современная терапия, обладая высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь долгосрочных удовлетворительных результатов. Длительность достигнутого эффекта на 1 линии ограничена.
 - Согласно проведенным клиническим исследованиям, добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаб к полихимиотерапии в первой и последующих линиях терапии больных раком пи-

щевода позволяет значительно увеличить медиану ОВ, ВБП, ЧОО и достичь высоких цифр контроля над заболеванием по сравнению с химиотерапией.

- Применение препарата камрелизумаб в неоадьювантном режиме при резектабельном процессе перспективно, однако требует получения дополнительных данных в отношении отдаленных онкологических результатов.
2. Камрелизумаб — современный представитель класса иммуноонкологических агентов, с весомыми данными по эффективности и безопасности, доказанными различными клиническими исследованиями. Результаты исследований ESCORT, ESCORT 1st и ESCORT-NEO являются убедительными по мнению экспертов.
 3. Для расширения возможностей терапии пациентов с диагностированным раком пищевода члены совета экспертов пришли к единогласному мнению о необходимости рассмотрения предложения по включению камрелизумаба в дополнение к другим анти-PD1 агентам в обновленные клинические рекомендации, после завершения регистрационных процедур.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Петровакс», однако, компания не имела влияния на мнение экспертов.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатели:

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Москва

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», научный консультант ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Участники:

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Владимирова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Гамаюнов Сергей Викторович, д. м. н., главный врач ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., заведующая отделением радиотерапии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», главный врач Центра лучевой терапии "R-Spei", Ульяновск

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула

Нестерова Альфия Ирековна, к. м. н., руководитель отдела трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала Минздрава Республики Татарстан», Казань

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., заведующий отделением онкологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», преподаватель кафедры онкологии СПбГУ, Санкт-Петербург

Строяковский Даниил Львович, к. м. н., руководитель химиотерапевтического отделения Городской онкологической больницы № 62, Москва

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Globocan <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf>, 2022. (дата обращения 22.08.2024)
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
3. Рак пищевода и кардии - ассоциация онкологов России. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (дата обращения: 15.10.2024).
Esophagus and cardia cancer - Russian Association of Oncologists. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (Accessed: 15 October 2024).
4. 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. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>.
Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Rays A.B., et al. Meta-analysis of studies on the effectiveness of adding anti-PD1 antibodies to the first-line chemotherapy in advanced esophageal cancer. Malignant tumours. 2023;13(2):29–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>
5. Gao, T.T., Shan J.H., Yang Y.X., et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer 2022;992. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10086-5>
6. Chu C.W., Caval T., Alisson-Silva F., et al. Variable PD-1 glycosylation modulates the activity of immune checkpoint inhibitors. Life Sci Alliance 2024;7(3):e202302368. <https://doi.org/10.26508/lsa.202302368>
7. Na Z., Yeo S.P., Bharath S.R., et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. Cell Res 2017;27(1):147–150. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.77>
8. Huang J., Xu J., Chen Yu., et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(6):832–842. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30110-8)
9. Luo H., Lu J., Bai Yu., et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: The ESCORT-1st randomized clinical trial. JAMA 2021;326(10):916–925. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836>
10. Escort-Neo: PCR data favor addition of pCR Data Favor Addition of Immunotherapy to Neoadjuvant Therapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2024. Available at: <https://dailynews.ascopubs.org/do/escort-neo-pcr-data-favor-addition-immunotherapy-neoadjuvant-therapy-resectable-locally>
11. Qin J., Xue L., Hao A., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without camrelizumab in resectable esophageal squamous cell carcinoma: the randomized phase 3 ESCORT-NEO/NCCES01 trial. Nature Medicine 2024;30:2549–2557. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03064-w>

Статья поступила в редакцию 18.10.2024,
прошла рецензирование 29.11.2024,
принята в печать 06.12.2024