

Для цитирования: *Сергеева А.В., Васильев В.Ю., Батов С.В.* Клинический случай успешного лекарственного лечения аденокарциномы пищевода IV стадии. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(2): 156–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-156-159

For citation: *Sergeeva A. V., Vasiliev V. Yu., Batov S. V.* Clinical case of a successful treatment of stage IV esophageal adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(2): 156–159. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-156-159

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПИЩЕВОДА IV СТАДИИ

А.В. Сергеева¹, В.Ю. Васильев¹, С.В. Батов²

БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко»

Минздрава Удмуртской Республики, г. Ижевск, Россия¹

Россия, 426009, г. Ижевск, ул. Труда, 3. E-mail: any6018@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,

г. Ижевск, Россия²

Россия, 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281²

Аннотация

Введение. Аденокарцинома пищевода часто диагностируется на поздних стадиях. При метастатическом процессе общая пятилетняя выживаемость составляет менее 15 %, основным методом лечения является лекарственная терапия. Продолжается поиск новых лекарственных средств. Поэтому актуальна оценка эффективности существующих опций лечения. **Описание клинического случая.** Представлено клиническое наблюдение успешного применения трастузумаба в поддерживающем режиме, после 4 циклов химиотерапии и 3 циклов в комбинации с трастузумабом у пациента 45 лет с распространенным раком пищевода, с поражением лимфоузлов малой сальниковой сумки, средостения и подключичных лимфоузлов. После 25 циклов поддерживающей терапии наблюдается стабилизация процесса. На данный момент пациент ведет активный образ жизни, без симптомов болезни. Значимых нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не отмечено. **Заключение.** Современные достижения клинической онкологии позволили обеспечить эффективное лечение распространенной аденокарциномы пищевода с использованием трастузумаба при гиперэкспрессии белка HER2. Представленный клинический случай демонстрирует не только возможность контроля метастатического процесса с помощью таргетной терапии, но и сохранение высокого уровня качества жизни.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, таргетная терапия, трастузумаб, экспрессия HER2.

CLINICAL CASE OF A SUCCESSFUL TREATMENT OF STAGE IV ESOPHAGAL ADENOCARCINOMA

A.V. Sergeeva¹, V.Yu. Vasiliev¹, S.V. Batov²

Republican Clinical Cancer Hospital named after S.G. Primushko, Izhevsk, Russia¹

3, Truda St., 426009, Izhevsk, Russia. E-mail: any6018@mail.ru¹

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russia²

281, Kommunarov St., 426034, Izhevsk, Russia²

Abstract

Background. Esophageal adenocarcinoma is often diagnosed at an advanced stage. The overall five-year survival rate of metastatic esophageal adenocarcinoma is less than 15 %. The main treatment strategy is drug therapy. The search for new drugs is still ongoing. Therefore, the assessment of the effectiveness of currently existing options is of great significance. **Description of the clinical case.** A 45-year-old patient with advanced esophageal cancer with omental, mediastinal and subclavian lymph node metastases received 4 cycles of CF chemotherapy and 3 cycles of DCF + Trastuzumab chemotherapy. After 25 cycles of maintenance therapy

with Trastuzumab, stable disease was observed. There were no significant adverse events associated with the use of Trastuzumab. Currently, the patient has no any symptoms of disease. **Conclusion.** Trastuzumab for the treatment of HER2- overexpressing esophageal cancer was shown to be very effective. The presented clinical case demonstrates not only the feasibility of controlling metastatic disease using targeted therapy, but also maintaining a high level of quality of life.

Key words: esophageal adenocarcinoma, targeted therapy, trastuzumab, HER2 expression.

Введение

Несмотря на достижения в хирургическом, химиолучевом и лекарственном лечении, рак пищевода (РП) считается одним из самых агрессивных новообразований желудочно-кишечного тракта. В 2020 г. в мире выявлено около 604 000 новых случаев РП (7-е место по заболеваемости) и 544 000 смертей (6-е место по общей смертности). Около 70 % случаев РП встречается у мужчин. Географические показатели заболеваемости существенно различаются в зависимости от наиболее распространенных гистологических подтипов (плоскоклеточный рак и аденокарцинома), т.к. они имеют разную этиологию [1].

Аденокарцинома пищевода составляет примерно две трети случаев среди рака пищевода в странах с высоким уровнем дохода [1]. С каждым годом отмечается рост заболеваемости аденокарциномой пищевода на 6 %, рост смертности – на 5,4 % [2]. Данные показатели можно объяснить ключевыми факторами риска: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ожирением, курением табака и снижением инфицированности *Helicobacter pylori*. Эрадикация *H. Pylori* обуславливает снижение объема и кислотности желудочного сока. Ожирение за счет увеличения внутрибрюшной висцеральной жировой ткани приводит к повышению внутрибрюшного давления. Курение табака – к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера. Все эти механизмы способствуют развитию гастроэзофагеального рефлюкса [3]. Исходом длительно протекающей ГЭРБ является пищевод Баррета, который, в свою очередь, представляет собой следующую ступень перед дисплазией, *cancer in situ* слизистой оболочки пищевода и впоследствии развитие инвазивного рака [4].

Симптомы на ранней стадии аденокарциномы пищевода неспецифичны, часто болезнь протекает под маской ГЭРБ. Диагностика начинается, когда появляется дисфагия. Этот симптом связан с увеличением размера опухоли и глубиной инвазии. Пятилетняя выживаемость при распространенном процессе составляет менее 15 % [5].

Аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного перехода, располагающиеся до 1 см выше и до 2 см ниже от Z-линии (II тип по Зиверту), стадируются как рак пищевода, но лечение проводится по алгоритмам, соответствующим раку желудка. При выборе режима лекарственной терапии при метастатическом процессе необходимо оценить общее состояние больного, статус HER2

в опухолевых клетках, экспрессию PD-L1. При экспрессии HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб [6].

Исследование ToGA – рандомизированное контролируемое исследование III фазы, в котором участники были разделены на две группы: первой группе было проведено 6 трехнедельных циклов химиотерапии по схеме капецитабин или фторурацил с цисплатином и трастузумабом, а второй – только химиотерапия. Первичная конечная точка (медиана общей выживаемости) была выше при назначении трастузумаба – 13,8 мес в сравнении с 11,1 мес в группе пациентов, получивших химиотерапию ($p=0,046$). Трастузумаб в сочетании с химиотерапией стал новым стандартом лечения пациентов с HER2-положительным прогрессирующим или метастатическим раком пищевода и желудка [7].

Клинический случай

Пациент М., 45 лет, в мае 2019 г. впервые ощутил дискомфорт за грудиной во время приема пищи. При ФГДС по месту жительства (17.06.19) выявлена опухоль пищевода от средней до нижней трети пищевода, протяженностью до 10 см в виде бугристых образований, размерами от 0,5 до 1,5 см. Гистологическое исследование (18.06.19): аденокарцинома. Пациент направлен на консультацию в Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко. Консультация гистологического препарата (2.08.19): с учетом анамнеза и эндоскопической картины наиболее вероятна аденокарцинома пищевода (GI-II). По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (15.07.19): рак пищевода с распространением на кардиальный отдел желудка с метастазами в лимфоузлы подключичных областей, средостения, малой сальниковой сумки, двухсторонний плеввропневмофиброз. В малой сальниковой сумке выявлены множественные лимфоузлы, размерами до 16×23 мм, для оценки динамики по критериям RECIST 1.1 в качестве таргетного очага выбран один лимфоузел (рис. 1); также определены нетаргетные очаги: утолщение стенок половины грудного отдела пищевода до 21 мм на протяжении до 8 см от подбронхиального сегмента до кардиального отдела желудка с распространением на последний, с инфильтрацией окружающей клетчатки, в средостении и подключичных областях – множественные лимфоузлы, размерами до 14×20 мм и 13×20 мм. На междисциплинарном консилиуме

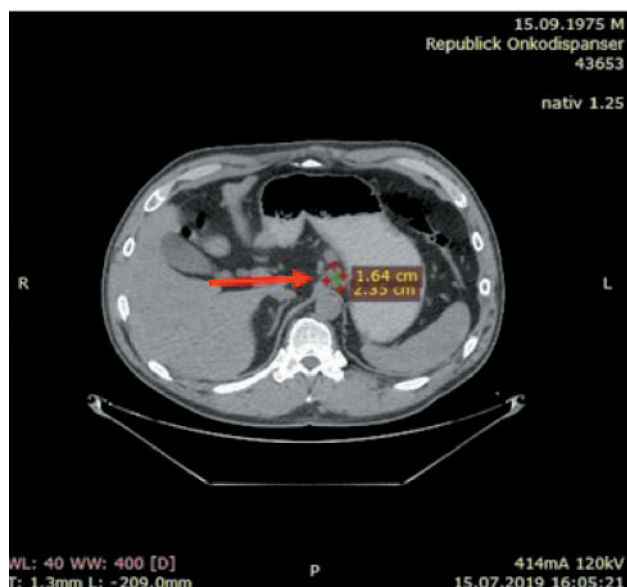


Рис. 1. КТ органов брюшной полости (15.07.19). Стрелкой обозначен таргетный очаг – лимфоузел малой сальниковой сумки до лекарственного лечения

Fig. 1. CT image of the abdominal organs (15.07.19). The arrow indicates the target focus – the lymph node of the small omental bursa before chemotherapy

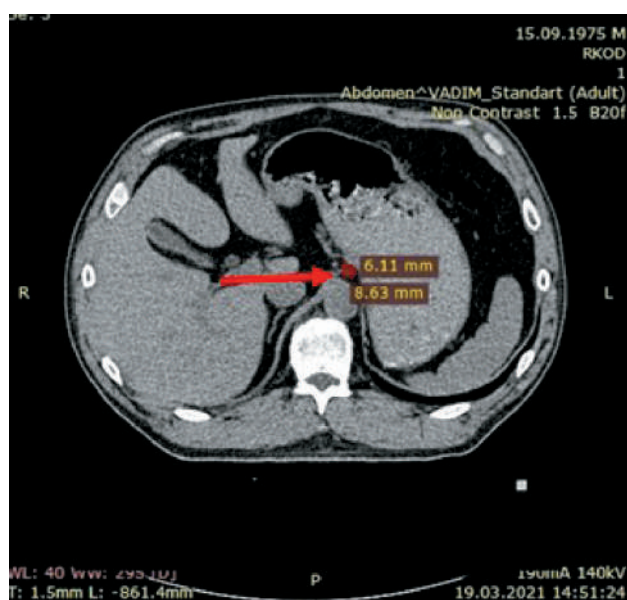


Рис. 2. КТ органов брюшной полости (19.03.21). Стрелкой обозначен таргетный очаг – лимфоузел малой сальниковой сумки во время поддерживающей терапии Трастузумабом (через 1,5 года от начала лечения)

Fig. 2. CT image of the abdominal organs dated 19.03.21. The arrow indicates the target focus – the lymph node of the small omental bursa during maintenance therapy with Trastuzumab (1.5 years after starting treatment)

рекомендована паллиативная химиотерапия (ХТ) с оценкой эффекта после 3 циклов.

При госпитализации на 1-й цикл ХТ предъявлял жалобы на неинтенсивные боли за грудиной при приеме твердой пищи, отрыжку воздухом после приема пищи. Состояние по шкале ECOG – 0. С

30.07.19 по 24.09.19 проведено 3 цикла паллиативной химиотерапии I линии по схеме CF (Цисплатин – 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день + 5-фторурацил – 1000 мг/м²/сут в виде 24-часовой внутривенной инфузии в 1–5-й дни, цикл 28 дней). Дисфагия прекратилась после 1-го цикла химиотерапии. КТ органов грудной клетки и брюшной полости (24.09.19): уменьшение размеров таргетного очага на 25 % (12×17 мм) – стабилизация по критериям RECIST 1.1. ФГС (27.09.19): инфильтративный рак нижней трети пищевода с переходом на кардиальный жом. Междисциплинарный консилиум (27.09.19): рекомендовано продолжение ХТ до прогрессирования. Проведен еще 1 цикл ХТ по схеме CF. 15.11.2019 выполнено иммуногистохимическое исследование – аденокарцинома с позитивным статусом HER2 (3+++). На консилиуме врачей отделения противоопухолевой лекарственной терапии принято решение с учетом HER2 позитивного статуса продолжить первую линию паллиативной химиотерапии по схеме DCF + трастузумаб (Доцетаксел – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, цисплатин – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, фторурацил – 750 мг/м²/сут внутривенная инфузия в 1–5-й дни, трастузумаб – 8 мг/кг (нагрузочная доза), далее 6 мг/кг внутривенно в 1-й день). Проведено 3 цикла лекарственной терапии по данной схеме. При КТ органов грудной клетки и брюшной полости (25.12.19): уменьшение размеров таргетного очага на 17 % (10×16 мм). Размеры нетаргетных очагов также уменьшились. 29.01.20 проведен консилиум врачей в отделении, на котором спланирована поддерживающая терапия трастузумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Проведено 25 циклов поддерживающей терапии. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости (19.03.21): стабилизация процесса, размеры таргетного очага уменьшились на 20 % за время проведения поддерживающей терапии до 8×13 мм (рис. 2), стабилизация процесса по критериям RECIST 1.1. ФГДС-контроль (26.05.21): с 39,0 до 41,0 см по левой боковой стенке пищевода слизистая инфильтрирована, бугристая, регрессия опухоли.

На момент написания статьи пациент не имеет симптомов болезни, ведет активный образ жизни. Значимых нежелательных явлений, связанных с применением препарата, не отмечено.

Заключение

Поиск оптимального алгоритма лечения аденокарциномы пищевода продолжается. Высокая экспрессия HER2 – это убедительный предиктор ответа на лечение Трастузумабом. У пациентов с высокой экспрессией HER2 в опухолевых клетках, которые получили химиотерапию в комбинации с трастузумабом, общая выживаемость составляет 16 мес, против 10 мес у пациентов, получавших

терапию в том же объеме, но минимальная экспрессия HER2 в опухолевых клетках (HR – 0,65) [7]. В настоящее время пациенты с распространенной

аденокарциномой пищевода имеют возможность получать эффективное лечение, что демонстрирует представленный клинический случай.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Hur C., Miller M., Kong C.Y., Dowling E.C., Nattenger K.J., Dunn M., Feuer E.J. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer.* 2013; 119(6): 1149–58. doi: 10.1002/cncr.27834.
3. Coleman H.G., Xie S.H., Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018; 154(2): 390–405. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.046.
4. Grady W.M., Yu M. Molecular Evolution of Metaplasia to Adenocarcinoma in the Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(8): 2059–69. doi: 10.1007/s10620-018-5090-8.
5. di Pietro M., Canto M.I., Fitzgerald R.C. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2018; 154(2): 421–36. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.041.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. 2021.
7. Ter Veer E., van den Ende T., Creemers A., de Waal L., van Oijen M.G.H., van Laarhoven H.W.M. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol.* 2018; 57(12): 1599–1604. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503421.

Поступила/Received 03.06.2021

Одобрена после рецензирования/Revised 20.08.2021

Принята к публикации/Accepted 10.09.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергеева Анна Владимировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск, Россия). E-mail: any6018@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3840-2091.

Васильев Владимир Юрьевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики (г. Ижевск, Россия).

Батов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Ижевск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Сергеева Анна Владимировна: анализ научной работы, написание черновика рукописи.

Васильев Владимир Юрьевич: ведение пациента, сбор анамнестической информации, разработка тактики лечения, написание черновика рукописи.

Батов Сергей Викторович: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Anna V. Sergeeva, MD, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy № 1, Republican Clinical Cancer Hospital named after S.G. Primushko (Izhevsk, Russia). E-mail: any6018@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3840-2091.

Vladimir Yu. Vasiliev, MD, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy № 1, Republican Clinical Cancer Hospital named after S.G. Primushko (Izhevsk, Russia).

Sergey V. Batov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Izhevsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Anna V. Sergeeva: data analysis, drafting of the manuscript.

Vladimir Yu. Vasiliev: study conception, drafting of the manuscript.

Sergey V. Batov: critical revision with the introduction of a valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.