



# Лекарственная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

*В статье подробно рассмотрена лекарственная терапия опухолей пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки.*

**Ключевые слова:** опухоли желудочно-кишечного тракта, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, бевацизумаб

В России в 2013 г. насчитывалось 105 838 пациентов с новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), или 20,3% всех вновь регистрируемых онкологических больных. От опухолей ЖКТ умерло 76 753, или 26,6% всех онкологических больных [1]. В США эти показатели составляли 14 и 20% соответственно [2].

## Пищевод

Рак пищевода по распространенности занимает восьмое место в мире. В развивающихся странах в 86% случаев имеет место летальный исход. Среди государств с более высокой заболеваемостью раком пищевода Китай, Казахстан, Иран, Южно-Африканская Республика, Франция [2, 3].

В США на долю рака пищевода в структуре всех опухолей приходится 1%, в структуре опухолей ЖКТ – 6%. В 2012 г. отмечалось 17 453 новых случая заболевания, летальных исходов – 15 010. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,86.

Пятилетняя выживаемость для всех стадий – 17%. Локальный рак регистрируется в 21%, регионарный – в 31%, метастатический – в 32% случаев [4].

В России в 2013 г. рак пищевода был зарегистрирован у 7403 больных, умерло 6532 пациента. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,88.

В большинстве случаев (68%) рак пищевода диагностируется в стадиях III и IV [1]. Для рака пищевода характерны две гистологические

формы – плоскоклеточный рак и аденокарцинома. В России чаще встречается плоскоклеточный рак. В Китае и Иране доминирует плоскоклеточный рак. В США в 56% имеет место аденокарцинома, в 38% – плоскоклеточный рак, в 6% – другие опухоли. Возможные варианты плоскоклеточного рака – базалоидный, мукоэпидермоидный, перстневидно-клеточный, веррукозный; аденокарциномы – адено-кистозный, железисто-плоскоклеточный [5]. Молекулярная характеристика рака пищевода:

- ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-каппа В) активируется цитокинами, факторами роста, желчными кислотами. Последние играют ключевую роль в патогенезе пищевода Барретта. NF-каппа В инициирует развитие аденокарциномы пищевода. Гиперэкспрессия NF-каппа В является фактором неблагоприятного прогноза рака пищевода;
- циклооксигеназа-2 гиперэкспрессирована и при аденокарциномах, и при дифференци-



рованном плоскоклеточном раке. Избыток этого белка ассоциируется с запущенным опухолевым процессом;

- мультифункциональный цитокин интерлейкин 6 индуцирует транскрипцию генов по сигнальным путям JAC-STAT и Ras-MARK, приводящим к метапластической конверсии нормального плоскоклеточного эпителия пищевода в железистый рак;
- гиперэкспрессия EGFR на ранних стадиях рака пищевода коррелирует с плохим прогнозом, при плоскоклеточной форме часто связана с резистентностью к химиолучевой терапии и ухудшением выживаемости после эзофагэктомии;
- гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста альфа обнаружена и при пищеводе Барретта, и при всех формах рака пищевода;
- мутации P53 регистрируются при трансформации эпителия пищевода Барретта в дисплазии и аденокарциному;
- высокая экспрессия циклина D1 отмечается при предраке;
- мутации P16INK4a, приводящие к гиперметилированию, диагностируются при раннем железистом раке и позднем плоскоклеточном раке пищевода [6].

Хирургическое лечение осуществляется при локальном и локально-регионарном распространении. В большинстве развитых стран операционная летальность снизилась до 5%. У пациентов с выполненной радикальной операцией R0 пятилетняя выживаемость составляет 18–20%.

Алгоритм лечения рака торакального и абдоминального отделов пищевода следующий:

- ✓ очень ранняя стадия T1a (менее 5% больных) – эндомукозальная резекция, или абляция, или эзофагэктомия;
- ✓ ранние стадии T1b, T2 (5%) – метод выбора лечения – эзофагэктомия;
- ✓ резектабельные стадии II или III (30% больных) – неoadъ-

ювантная химиолучевая или неoadъвантная химиотерапия, затем эзофагэктомия. Если до операции лекарственная терапия не проводилась, после операции назначается адъювантная химиотерапия. При низком железистом раке пищевода может применяться периоперационная химиотерапия [7];

- ✓ местнораспространенный нерезектабельный рак пищевода (35%) – химиолучевая терапия;
- ✓ метастатический рак пищевода – возможно паллиативное облучение первичного очага, интралюминальная интубация или дилатация, лазерная или эндокоагуляция, фотодинамическая терапия, комбинационная химиотерапия по одному из ниже указанных режимов: CF (цисплатин+фторурацил), EOX (эпирубицин+оксалиплатин+капецитабин), DCF (доцетаксел+цисплатин+фторурацил), FOLFIRI (фторурацил+лейковорин+ириноктан), FOLFOX (фторурацил+лейковорин+оксалиплатин), режим с трастузумабом, цисплатином и фторурацилом при гиперэкспрессии HER2.

Несмотря на то что хирургическое лечение рака шейного отдела пищевода возможно, во многих странах мира от него отказались из-за калечащего характера операции (обязательно удаление гортани, медиана выживаемости – два года).

Рассмотрим алгоритм лечения рака шейного отдела пищевода, принятый в США:

- ✓ стадия I: при индексе Карновского 80–100% проводится химиолучевое лечение (1,8 Gy в день, пять дней в неделю, пять недель, из химиотерапевтических схем применяется режим CF). При индексе Карновского 70% и ниже выполняется только лучевая терапия;
- ✓ стадии II–IVa: при удовлетворительном общем состоянии используется приведенное выше химиолучевое лечение, при индексе Карновского 70%

и ниже – паллиативная лучевая терапия, установка стента;

- ✓ стадия IVb: химиотерапия и стентирование или паллиативная лучевая терапия [7].

В метаанализе девяти исследований по применению режимов неoadъвантной химиотерапии на основе CF с одновременным облучением и последующей радикальной операцией (n = 1116) при сравнении с чисто хирургическим лечением установлены лучшие показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости у подвергавшихся комбинированному лечению. Относительный риск (ОР) составил 0,79, 0,78 и 0,66 соответственно [8].

Выразительные результаты получены в нидерландском исследовании, в ходе которого оценивали медиану выживаемости больных после неoadъвантной химиолучевой терапии и радикальной операции с чисто хирургическим контролем. 178 пациентов в течение пяти недель получали один раз в неделю внутривенно карбоплатин (AUC 2) + паклитаксел (50 мг/м<sup>2</sup>) + лучевую терапию – суммарно 41,4 Gy за 23 фракции в течение четырех с половиной недель. Затем пациенты были оперированы. 188 больных подверглись только операции. R0 в комбинированной группе – 92%, в чисто хирургической – 69%, медиана выживаемости – 49,4 и 24 месяца соответственно. Общая выживаемость также улучшилась после неoadъвантной терапии (ОР 0,657, p = 0,003) [9].

При железистом раке пищевода среди неoadъвантных режимов лекарственной терапии без облучения чаще используется схема ECF (эпирубицин + цисплатин + фторурацил). Выживаемость – два года – 50%, пятилетняя выживаемость улучшилась на 13%. Пациенты первой группы также получали три цикла терапии ECF адъювантно [10].

К адъювантной терапии оперированного рака пищевода прибегают лишь в тех случаях, когда предоперационная химиотерапия не проводилась. Обычно применяют



режим РС (паклитаксел + цисплатин) через 8–12 недель после операции. Всего выполняют три цикла терапии с трехнедельным интервалом.

Паллиативная химиотерапия нерезектабельного, или метастатического рака пищевода приводит к объективному улучшению в 35–42% случаев, выживаемость – один год в 34% случаев, медиана общей выживаемости этой категории больных – 9–11 месяцев.

Наиболее популярны режимы EOX, DCF, IC (ириротекан + цисплатин), PC [11].

Из таргетных препаратов при нерезектабельном раке пищевода назначают бевацизумаб. Описан режим «бевацизумаб + капецитабин + цисплатин». Добавление антиангиогенного препарата к упомянутой комбинации приводит к увеличению времени до прогрессирования и объективного эффекта до 46%. Общая выживаемость не отличается от группы больных, принимающих только химиопрепараты.

У 15% больных аденокарциномой пищевода и 4% пациентов с плоскоклеточным раком пищевода гиперэкспрессирован ген HER2. Добавление трастузумаба к режиму CF или к схеме «цисплатин + капецитабин» повышает медиану общей выживаемости до 13,8 месяца [12].

Резюмируя сказанное в отношении рака пищевода, следует отметить, что у пациентов с такой опухолью имеют место стабильно низкие цифры отдаленной выживаемости в развитых, развивающихся странах, России и США (17%). В европейских странах этот показатель составляет 13%, выше он только в Японии – 34,4% [13].

### Желудок

Рак желудка остается актуальной онкологической проблемой. В мире им болевают около 990 000 человек, умирают 740 000. Соотношение мужчин и женщин – 1,7:1. Наивысший уровень заболеваемости в Японии,

Китае, Бразилии, Португалии (> 50/100 000 у мужчин), низкая частота рака желудка в Северной Америке и Южной Африке (10/10 000 у мужчин) [7, 14].

Своеобразная ситуация в США. В течение 30 лет в этой стране заболеваемость и смертность от рака желудка до 1980-х гг. снижались на 2–7% в год. Современные показатели смертности составляют лишь 20% от показателя 1950-х гг. Снижение уровня заболеваемости в США, Великобритании и других развитых странах эпидемиологи связывают не с диагностическими победами, а с улучшением хранения продуктов питания (доступность холодильников), повсеместным уменьшением таких процессов приготовления пищи, как копчение и засолка, повышением потребления свежих фруктов и овощей, контролем *Helicobacter pylori*. С 1980-х гг. в США начали регистрировать увеличение случаев развития рака проксимального отдела желудка и гастроэзофагеального перехода. Темпы роста значительные – второе место после меланомы и рака легкого. Рак желудка в локальной стадии диагностируется лишь в 24% случаев. Общая пятилетняя выживаемость достигает 26%. В 2011 г. зарегистрировано 21 520 новых больных, умерло 10 340, соотношение заболеваемости и смертности – 0,48 [15–17]. В Японии в 2012 г. раком желудка заболело 117 320 человек, умерло 49 830, соотношение заболеваемости и смертности – 0,42. Локальный рак желудка в Японии первично диагностируется у 51,5% пациентов. У 50% больных, выявляемых при скрининге, с помощью видеогастрокамеры обнаруживаются опухоли с поражением только слизистой оболочки или подслизистого слоя. Пятилетняя выживаемость достигает 64,3% [13].

В России в 2013 г. рак желудка диагностирован у 37 293 больных, умерло 31 469 пациентов, соотношение заболеваемости и смертности – 0,84. Показатели

значительно хуже, чем в Японии или США, из-за поздней диагностики. В 69,6% случаев рак желудка выявляется в стадии III или IV [1].

В мировой практике получила распространение классификация рака желудка, сформулированная в 1965 г. финским исследователем P. Lauren. Согласно этой классификации рак желудка подразделяется на два субтипа – кишечную форму и диффузный вариант аденокарциномы [18].

Кишечную форму называют эпидемической, поскольку она доминирует в странах с наивысшей заболеваемостью. Подобный вариант железистого рака наиболее дифференцирован. Развитию опухоли предшествуют атрофия слизистой оболочки, дисплазия, кишечная метаплазия, хроническая инфекция *H. pylori*. Опухоль чаще встречается у мужчин в дистальном отделе желудка. Заболеваемость повышается с возрастом. Наблюдается тенденция в большей степени к отдаленному метастазированию, чем к инвазии соседних органов. Диффузный рак желудка – низкодифференцированный, перстневидно-клеточный, поражает чаще лиц молодого возраста, прогностически более неблагоприятен, чем кишечная форма. Локализуется в проксимальных отделах желудка, характеризуется ранним поражением подслизистого слоя желудка, трансмуральным распространением на соседние органы. Метастазирует главным образом лимфогенным путем.

Кишечная форма распространена в странах Азии, в том числе в Японии, Южной Америке, диффузная форма – чаще в США и странах Западной Европы. В России оба варианта рака желудка наблюдаются с близкой частотой. Точных данных нет.

Молекулярные изменения при раке желудка менее выражены, чем при раке толстой кишки. Многие генные мишени наблюдаются в 1–5% случаев. Разработчики таргетных препаратов предпо-



читают создавать их для наиболее многочисленных когорт пациентов. Чаще при кишечной форме мутированы репаративные гены hMSH3, hMSH6. В 7–17% случаев гиперэкспрессированы HER2, EGFR, FGFR2 (рецепторы эпидермального и фибробластного факторов роста). При диффузной форме имеют место мутации P53, E-кадгерина, гена CDH-1 в длинном плече 16-й хромосомы [6].

Хирургическая операция (R0) при локальном раке желудка дает максимальные шансы для отдаленной выживаемости больных. При раке желудка выполняется эндоскопическая мукозальная резекция (распространение получила в Японии при опухоли T1N0, выявляемой при скрининге в 34,9% случаев) в отсутствие признаков инвазии и изъязвления при размерах опухоли не более 30 мм. Пятилетняя выживаемость таких больных в Японии – 97,6% [13].

При проксимальном раке желудка выполняется тотальная гастрэктомия. Летальность после субтотальных резекций при такой локализации в два раза выше, чем после тотального удаления желудка. При дистальной топографии рака желудка не выявлено различия в отдаленных результатах после субтотальной или тотальной гастрэктомии. Субтотальная операция считается стандартом при дистальном раке (отступление от краев опухоли – 5–6 см) [19].

Споры между японскими хирургами и специалистами других стран о масштабах диссекции лимфоузлов D1 или D2 при резектабельном раке желудка стихли после достоверного улучшения отдаленных результатов у больных, подвергнутых D2-диссекции, предусматривающей удаление 11 коллекторов лимфы. Поддержка и развитие данного направления японской хирургии рака желудка М.И. Давыдовым и его школой способствовали применению диссекции лимфатических узлов объемом D2 в качестве стандарта в России [20].

В Японии для адъювантной терапии после радикальной операции по поводу стадий II и III рака желудка назначают препарат S1 (фторпиримидин) внутрь в течение года. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость увеличивается на 11 и 12% соответственно по сравнению с чисто хирургическим контролем.

В крупном английском исследовании у 502 больных оценивали роль периадъювантной терапии резектабельного рака желудка (три цикла химиотерапии по схеме ECF до операции и три цикла после операции) в сравнении с чисто хирургической группой. Пятилетняя общая выживаемость составила 36 и 23% [12].

J.S. Macdonald и соавт. подвергли химиолучевому лечению 500 больных после радикальной операции по поводу рака желудка. Назначалась лучевая терапия (суммарно 45 Gy по 1,8 Gy/сут) + три цикла химиотерапии по схеме «фторурацил + лейковорин». В контрольной группе проводилась только операция. Трехлетняя выживаемость составила 50 и 41% соответственно [21].

Эффективность периоперационной схемы химиотерапии (цисплатин + фторурацил, два-три курса перед хирургическим вмешательством и три-четыре курса после операции) доказана во французском многоцентровом исследовании. Резектабельность – 84% после химиотерапии и 73% у пациентов контрольной группы, выживаемость пять лет без прогрессирования – 34 и 19%, общая пятилетняя выживаемость – 38 и 24% [22].

Химиотерапия диссеминированного рака желудка носит паллиативный характер. Эффект отмечается у 35–40% больных с медианой общей выживаемости 8–10 месяцев.

Перечислим популярные режимы химиотерапии метастатического рака желудка:

✓ доцетаксел + цисплатин + фторурацил: время до прогрессирования в первой линии терапии – 9,2 месяца;

✓ капецитабин + оксалиплатин: медиана выживаемости – 8,6 месяца;

✓ эпирубицин + оксалиплатин + капецитабин: медиана выживаемости – 11,2 месяца, противоопухолевый эффект – 48%;

✓ иринотекан + цисплатин: медиана выживаемости – 8–10 месяцев;

✓ этопозид + лейковорин + фторурацил: применяется у пожилых и ослабленных больных, а также во второй линии терапии [23].

HER2 – рецептор EGF гиперэкспрессирован у 13–22% больных раком желудка, чаще при кишечном типе рака (по сравнению с диффузным – инфильтративным) и в зоне гастрорезофагеального соединения (в отличие от других отделов желудка). Гиперэкспрессия белка HER2 оценивается иммуногистохимически (FISH-реакция). HER2 активирует сигнальные пути факторов роста. В отличие от рака молочной железы, при котором в одном из молекулярных подтипов присутствует высокая экспрессия HER2, режимы химиотерапии вместе с моноклональными антителами – трастузумабом позволяют добиться эффекта 81%. При HER2-позитивном раке желудка эффект этого препарата меньше. Общий эффект от химиотерапии повышается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости увеличивается до 13,8 месяца (в контрольной группе – 11,3 месяца) [23].

Объективное улучшение зарегистрировано во второй линии лечения HER2-позитивного рака

Трастузумаб – эмтанзин (иммуноконъюгат) отличает лучшая доставка в опухолевые клетки. При второй линии терапии рака желудка эффект этого лекарственного средства в режиме монотерапии выше такового паклитаксела или доцетаксела



желудка лапатинибом с паклитакселом или с капецитабином и оксалиплатином всего на два месяца (из-за альтернативных сигнальных путей).

Доказана эффективность пертузумаба при развитии резистентности к трастузумабу при HER2-позитивном раке молочной железы. Пертузумаб связывает EGFR, HER3, HER4, другие эпитопы, подавляя обходные пути пролиферативных сигналов. Начаты исследования при HER2-позитивном раке желудка [4].

Перспективны результаты фазы III изучения препарата трастузумаб – эмтанзин (иммуноконъюгат). Его отличает лучшая доставка в опухолевые клетки. При второй линии терапии рака желудка эффект нового лекарственного средства в режиме монотерапии выше такового паклитаксела или доцетаксела [23]. Из антиангиогенных препаратов при метастатическом раке желудка во второй линии терапии продемонстрирован эффект рамуцирумаба. Препарат в комбинации с паклитакселом снижает риск смерти на 19% по сравнению с монотерапией таксанами. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) разрешило применение рамуцирумаба при диссеминированном раке желудка [23].

Из мультитаргетных тирозинкиназных ингибиторов сорафениб, применяемый в первой линии, увеличивает общую выживаемость до 14,7 месяца. Время до прогрессирования – до 10 месяцев. Применение сунитиниба во второй линии терапии увеличивает общую медиану выживаемости до 12,7 месяца [4].

Резюмируя результаты лекарственной терапии рака желудка, отметим, что большинство пациентов с такой опухолью не переживают один год. Надежды на лучшие результаты специалисты связывают с идентификацией новых мишеней для таргетной терапии, созданием мультитаргетных лекарственных средств.

### Толстая кишка

Рак толстой кишки в реестре мировой онкологической заболеваемости в 2011 г. занимал третье место у мужчин (663 600 больных) и второе место у женщин (570 100). Умерло 320 600 мужчин и 288 100 женщин. В развитых странах на долю рака толстой кишки приходится 13% всех вновь диагностированных опухолей, в развивающихся странах – 7,1%. Доля от общих показателей онкологической смертности, обусловленная этим видом опухоли, в развитых странах составляет 13%, в развивающихся – 11% [3].

Рассмотрим статистику, принципы хирургического и лучевого лечения отдельно для рака ободочной кишки и рака прямой кишки. В России рак ободочной кишки диагностирован в 2013 г. у 34 792 больных, в 27,9% случаев – стадия IV, в 29,9% – стадия III. Умерло 21 957 пациентов. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,63. Рак прямой кишки выявлен у 26 350 больных, у 23,7% пациентов – стадия IV, у 25,7% – стадия III. Умерло 16 795 пациентов. Соотношение заболеваемости и смертности – 0,63 [1].

В США рак толстой кишки диагностирован в 2013 г. у 142 820 пациентов, умерло 47 610 больных, соотношение заболеваемости и смертности – 0,33. 19% пациентов имели стадию IV. Пятилетняя выживаемость при локализованном раке составила 92%, при регионарном – 70%, при метастатическом – 10% [4].

В Японии рак ободочной железы диагностирован у 71 194 больных, у 25% – стадия III, у 18,8% – стадия IV. Умерло 31 050 пациентов, соотношение заболеваемости и смертности – 0,44. Пятилетняя выживаемость – 66,1%. Рак прямой кишки диагностирован у 37 946 больных, у 27,9% – стадия III, у 16,1% – стадия IV. Умерло 14 694 пациента, соотношение заболеваемости и смертности – 0,39. Пятилетняя выживаемость – 67,1% [13].

На долю опухолей слепой и восходящей кишки приходится 30%, поперечно-ободочной – 10%, нис-

ходящей – 15%, сигмовидной – 25%, прямой – 20% [24].

Более 95% злокачественных опухолей толстой кишки – аденокарциномы. Опухоли подразделяют на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные и недифференцированные. Муцинозные и перстневидно-клеточные аденокарциномы достаточно редки. Крайне редки нейроэндокринные новообразования, гастроинтестинальная стромальная опухоль, аденосквамозный и плоскоклеточный рак [5].

Колоректальные полипы классифицируют по происхождению – эпителиальные (аденоматозные и гиперпластические) (наиболее распространенные), гамартомы (при синдроме Пейтца – Джигерса и ювенильном полипозе), воспалительные и мезенхимальные и по структуре и степени дисплазии – тубулярные (низкий риск малигнизации), тубулярно-ворсинчатые (промежуточный риск), ворсинчатые (высокий риск малигнизации) [5].

Соматические мутации генного аппарата эпителиальной клетки толстой кишки инициируют многоступенчатый процесс малигнизации, продолжающийся от 10 до 30 лет. Он начинается с инактивации супрессорного гена APC (делеция в длинном плече 5-й хромосомы), затем следуют мутации K-RAS и превращение дисплазии в аденому. Далее – рак *in situ* из-за потери гена DPC4 (в длинном плече 18-й хромосомы). Инактивация P53 завершает процесс трансформации.

Комиссия по анализу генома человека представила подробные результаты молекулярного исследования 224 раковых новообразований толстой кишки. В 84% случаев в среднем в каждой опухоли обнаружено 58 повреждающих гены мутаций, в остальных 16% гипермутированных клеток выявлено 728 мутационных нарушений генов.

Ключевыми мишенями терапии соматического рака толстой кишки являются нарушения онкогенов и супрессорных генов



(в скобках указан процент их частоты): онкогены K-RAS (40–45%), N-RAS (5–10%), PIK3CA (15–20%), BRAF (40–50%), амплификация EGFR (5–10%), CDK8 (10–15%), CMYC (10–15%), ERBB2 (5%), супрессорные гены APC (80–85%), TP53 (60%), FBXW7 (10%), SMAD4 (15%), PTEN (10%), SMAD2 (5–10%), ACVR2A (10%), TGFBR2 (15%) [6, 25].

Наследственный рак толстой кишки обнаруживается у 5–6% больных. Его подразделяют на две группы: возникающий на почве синдрома семейного аденоматозного полипоза (FAP) и наследственный неполипозный колоректальный рак (HNCRC).

1. Семейный аденоматозный полипоз – синдром, характеризующийся развитием сотен тысяч полипов во второй и третьей декадах жизни. К 39–40 годам у нелеченых больных развивается рак толстой кишки. Пациенты нуждаются в хирургическом удалении толстой кишки как можно раньше. Герминальные мутации гена APC отмечаются у 95% больных с этим синдромом (изменения в длинном плече 5-й хромосомы). 1а. Аттенуированный (менее выраженный) семейный полипоз АFAP (число полипов не выше 100) трансформируется в рак толстой кишки в пятой-шестой декаде жизни, обусловлен мутациями в проксимальном и дистальном экзонах гена APC.

1б. Синдром Гарднера – кишечные симптомы те же, что при FAP, но у больных одновременно с полипозом кишечника растут десмоидные опухоли и остеомы нижней челюсти. Мутации APC обнаруживаются в кодонах 1403 и 1578.

1в. Синдром Туркота – в кишечнике тысячи аденоматозных полипов, при их малигнизации кроме рака толстой кишки развиваются медуллобластомы.

1г. Синдром Пейтца – Егерса характеризуется развитием множественных гамартомных полипов и периоральной пигментацией. Синдром обусловлен мутациями супрессорного гена LKB1/STK11 (хромосома 19р).

1д. Ювенильный гамартомный полипоз в толстом и тонком кишечнике и желудке, встречается у детей и подростков, чаще до пяти лет, в 80% случаев локализуется в прямой кишке, обусловлен мутациями супрессорного гена SMAD4/DPCA.

2. Наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча I и синдром Линча II) характеризуется развитием аденом в толстой кишке с той же частотой, как у всего населения, но малигнизация происходит значительно быстрее, как правило из-за мутаций репаративных ДНК-генов – MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 (дефекты хромосом 2р и 3р).

При синдроме Линча I рак развивается только в толстой кишке, в 56% в проксимальном ее отделе. Возраст заболевших на 20–30 лет меньше, чем при спорадическом раке толстой кишки. При синдроме Линча II опухоли возникают одновременно в толстой кишке, яичниках, эндометрии, желудке, тонкой кишке и других органах [4, 6, 7].

Основной метод лечения рака ободочной кишки – хирургический. Он предусматривает удаление опухоли с проксимальным и дистальным запасом для элиминации подслизистого лимфатического распространения опухолевых клеток, удаление регионарных лимфатических узлов, визуальное интраоперационное стадирование болезни, минимизацию постхирургических функциональных нарушений (не в ущерб радикальности операции).

Типы резекции зависят от анатомической локализации рака:

- при раке слепой и восходящей кишки – правосторонняя гемиколэктомия;
- поражении поперечно-ободочной кишки – ее удаление с анатомозом между восходящей и нисходящей кишкой;
- раке нисходящего отдела – левосторонняя гемиколэктомия;
- раке сигмы – ее резекция или левосторонняя гемиколэктомия.

При наследственном раке выполняется радикальная колэктомия. При раке прямой кишки стандартными операциями являются тотальная мезоректальная резекция, либо передняя резекция прямой кишки при среднем или высоком расположении опухоли, либо брюшно-промежностная резекция при низкой локализации рака. При T1N0 возможно выполнение трансанальных операций.

В практику лечения дистального рака прямой кишки внесены существенные коррективы. Оказалось, что рецепторы, от которых зависит эффект удержания газов и кала, расположены вне прямой кишки – в коже промежности. В настоящее время используют стенты и штифты для анастомозирования сигмы и ануса, проводят сфинктеросохраняющие операции [5, 7, 24].

Лучевая терапия рака ободочной кишки рутинно не применяется. При раке прямой кишки метод неoadъювантной лучевой терапии уменьшает стадийность и улучшает местный контроль. Послеоперационное облучение призвано сократить локальные рецидивы. Стандартные дозы лучевой терапии – 45 Gy, 25 фракций [24].

Германские исследователи сравнили у 500 больных раком прямой кишки (T3–T4) эффект неoadъювантной и адъювантной лучевой терапии (50,4 Gy) за 28 фракций. Пациенты обеих групп получали фторурацил (инфузии) 1000 мг/м<sup>2</sup> в первый – пятый и 21–25-й дни во время предоперационного или послеоперационного облучения. Все больные подверглись радикальной операции на прямой кишке.

Частота послеоперационных рецидивов рака прямой кишки – 6% после неoadъювантной химиолучевой терапии и 13% – после адъювантной (p = 0,0006). Отдаленные результаты статистически не достоверны. Токсичность стадий III и IV непосредственная и поздняя более выражены при адъювантной химиотерапии – 40

ОНКОЛОГИЯ



и 27% ( $p=0,001$ ) и 24 и 14% соответственно ( $p=0,01$ ) [25].

Медиана выживаемости после химиотерапии больных с метастатическим раком наибольшая после режимов FOLFOX, FOLFIRINOX (фторурацил + лейковорин + оксалиплатин + иринотекан), FOLFIRI, XELOX (капецитабин + оксалиплатин), XELIRI (капецитабин + иринотекан) 17–21 месяцев. Из таргетных препаратов для лечения рака толстой кишки стадии IV применяются цетуксимаб или панитумумаб. При диком типе гена K-RAS бевацизумаб в комбинации с упомянутыми режимами химиотерапии на несколько месяцев увеличивает медиану выживаемости. Международным консенсусом Европейского сообщества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) в 2012 г. в Швейцарии приняты рекомендации по адъювантной терапии рака толстой кишки стадий II и III и системной лекарственной терапии метастатического рака толстой кишки.

При стадии III адъювантная химиотерапия обязательна у лиц моложе 70 лет по схеме FOLFOX каждые две недели (12 циклов) или XELOX каждые две недели (восемь циклов). При соматической осложненности у лиц старше 70 лет назначается фторурацил + лейковорин каждые три-четыре недели (шесть циклов). При стадии III адъювантная химиотерапия увеличивает пятилетнюю выживаемость на 4,2% [24, 26].

При стадии II адъювантная терапия показана при прогностически неблагоприятных факторах – при послеоперационном исследовании менее 12 лимфатических узлов, сосудистой или периневральной опухолевой инвазии, перфорации или непроходимости [26].

В соответствии с международным консенсусом больные метастатическим раком толстой кишки подразделяются на четыре группы:

- нулевая: у больных резектабельные метастазы в печени и/или легких, R0 выполнима у 25% таких больных, у 30–40% пациентов после резекции печени выживаемость составляет пять лет [4];
- первая: у пациентов этой группы R0 невыполнима из-за большого числа или размеров метастазов. Но операция может стать выполнимой после интенсивной лекарственной терапии. Пациентов этой группы подразделяют на две подгруппы в зависимости от мутаций K-RAS в опухоли. Если их нет, в качестве первой линии назначают режимы FOLFIRI + цетуксимаб или FOLFOX + цетуксимаб или панитумумаб. У пациентов с мутированным K-RAS в качестве первой линии применяют FOLFOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб. Для второй линии терапии в группе с немутированным K-RAS назначают FOLFOX + бевацизумаб или XELOX, при мутациях K-RAS – FOLFOXIRI. В результате химиотерапии 30–35% больных с уменьшенными размерами метастазов в печени или легких подвергаются хирургическому лечению, 20–25% живут пять лет, 10% – более пяти лет;
- вторая: пациенты с множественными метастазами в разных зонах, болезнь быстро прогрессирует, сопутствующие заболевания позволяют провести системную химиотерапию, которая назначается для уменьшения размеров опухоли, приостановки или замедления прогрессирования;
- третья: больные с множественными метастазами, отягощены сопутствующими заболеваниями, цели терапии – замедление прогрессирования, симптоматический эффект. Желательна монотерапия или малотоксичные режимы [26].

В арсенале лекарственных средств, способных сдерживать рост метастатического рака толстой кишки, – фторпирими-

дины, капецитабин, TAS-102, оксалиплатин, иринотекан, митомицин, цетуксимаб, бевацизумаб, регорафениб, афлиберцепт.

## Заключение

Средние показатели медианы пятилетней выживаемости больных раком пищевода – 17–18%. Летальный исход обусловлен локальным метастазированием. Медиана выживаемости при химиотерапии нерезектабельного рака пищевода – 8–10 месяцев.

Самые высокие цифры пятилетней выживаемости больных раком желудка – 64,6% – в Японии. Это обусловлено распространенным в этой стране скринингом: у 50% пациентов рак желудка диагностируют в локальной стадии. Химиотерапия носит паллиативный характер, медиана выживаемости больных метастатическим раком желудка – 8–10 месяцев.

Стадийность при диагностике рака толстой кишки отражается на отдаленной выживаемости: при локальном раке – 90%, регионарном – 70%, метастатическом – 10%. Опухоли толстой кишки в большей степени чувствительны к химиотерапии, медиана выживаемости метастатических больных – 17–21 месяц. Режимы FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FOLFIRINOX признаны высокоэффективными.

Завершена молекулярная характеристика геномов опухолей толстой кишки, желудка, пищевода. Определены молекулярные цели таргетной терапии в большей степени при раке толстой кишки и желудка.

Созданы таргетные препараты против рака толстой кишки – цетуксимаб, панитумумаб (мишень EGFR), бевацизумаб (мишень VEGF), афлиберцепт (мишени VEGFA, VEGFB, PGF и их рецепторы), мультитаргетный препарат регорафениб (мишени VEGFR 1, 2, 3, KIT, RET, BRAF, PDGFR, FGFR). При лечении рака желудка применяют трастузумаб и трастузумаб эмтанзин (мишень HER2), рамуцирумаб (мишень VEGFR2), со-



рафениб (мишени RAF, VEGFR2, PDGFR-beta), бевацизумаб, японские фторпиримидиновые антиметаболиты S1 и TAS-102. При раке пищевода скромный эффект

достигнут на фоне применения бевацизумаба в комбинации с капецитабином.

Несомненно, молекулярно-биологические разработки откроют

новые возможности терапии диссеминированного рака названных локализаций и уменьшат объемы калечащих операций при раннем раке. ☺

## Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. М., 2015.
2. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. М.: Практическая медицина, 2007.
3. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. № 4. P. 212–236.
4. Abraham J., Gully J.L., Allegra C.J. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 4<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 2014. P. 480–489.
5. Humphrey P.A., Dehner L.P., Pfeifer J.D. The Washington manual of surgical pathology. 2<sup>nd</sup> ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia PA, 2012. P. 97–103.
6. Mendelsohn J., Howley P.M., Israel M.A. et al. Molecular basis of cancer. Elsevier Inc., 2015.
7. Kantarjian H.M., Wolff R.A., Koller C.A. The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 2<sup>nd</sup> ed. China: McGraw-Hill, 2011.
8. Urschel J.D., 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. Vol. 185. № 6. P. 538–543.
9. Van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschoot J.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2074–2084.
10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 1. P. 11–20.
11. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 1. P. 36–46.
12. Bang Y.J., 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. Vol. 376. № 9742. P. 687–697.
13. Cancer statistics in Japan – 2012.
14. Price P., Sikora K. Treatment of cancer. CRC Press. Taylor and Francis, 2015.
15. Global Cancer Facts and Figures. 2007 // www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/global-factsandfigures2007rev2p.pdf.
16. Alberts S.R., Goldberg R.M. Gastrointestinal tract cancer. Manual of Clinical Oncology. Eds. D.A. Casciano. Wolters Kluwer, 2009.
17. Rose M.G. Oncology in primary care. Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
18. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965. Vol. 64. P. 31–49.
19. Chaudry M.A., Winslet M.C. Oxford specialists handbooks in surgical oncology. OXFORD University Press, 2009.
20. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: ЭКСМО, 2011.
21. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 10. P. 725–730.
22. Perry's The chemotherapy source book, 5<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer Health, 2012.
23. Chanine G. Gastric Cancer in the Era of Targeted Therapy. ICACT, 2015.
24. Gearhart S.L., Ahuja N. Early diagnosis and treatment of cancer series: colorectal cancer. SAUNDERS ELSEVIER, 2011.
25. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer // Nature. 2012. Vol. 487. № 7407. P. 330–337.
26. Schmoll H.J., van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. № 10. P. 2479–2516.

## Drug Therapy of Gastrointestinal Tumors

A.M. Garin, I.S. Bazin

Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

Drug therapy of the tumors residing in esophagus, stomach, colon and rectum are discussed in detail.

**Key words:** gastrointestinal tumors, adenocarcinoma, squamous cell cancer, bevacizumab