

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-382-400

Цитирование: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 382–400.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е., Козлов Н.А., Малихова О.А., Неред С.Н., Пирогов С.С., Проценко С.А., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А., Хомяков В.М., Черных М.В.

Ключевые слова: рак желудка, аденокарцинома желудка, аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода, лекарственная терапия, химиотерапия, трастузумаб, рамуцирумаб, ЭГДС, FISH, HER2

Рекомендации по лечению, изложенные в данном разделе, относятся только к аденокарциноме желудка, включая перстневидноклеточный и недифференцированный раки. Лечение других гистологических вариантов злокачественных новообразований желудка (карциносарком, хориокарцином, нейроэндокринных или гастроинтестинальных стромальных опухолей) изложено в соответствующих разделах рекомендаций.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

1.1. Стадирование рака желудка по системе TNM (8 редакция, 2017 г.)

Стадирование рака желудка (РЖ) основывается на результатах клинического обследования (сTNM); при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

- 1) глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория «Т»);
- 2) количество удаленных лимфатических узлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория «N»); для определения категории «N» необходимо исследовать не менее 16 удаленных лимфатических узлов;
- 3) степень дифференцировки опухоли;
- 4) морфологический подтип по классификации Лаурена (диффузный, кишечный, смешанный, неклассифицируемый).

Если оперативное лечение было выполнено после ХТ, к указанию стадии по TNM добавляется префикс «у», т. е. уpTNM.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищеводно-желудочного перехода применяют классификацию Зиверта. Аденокарциному, центр которой расположен на 2–5 см ниже анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (III тип по Зиверту), классифицируют и лечат как РЖ. Если центр аденокарциномы расположен на уровне зубчатой линии, т. е. в пределах 2 см ниже и 1 см выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (II тип по Зиверту), или в нижней трети пищевода выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода в пределах 1–5 см (I тип по Зиверту), процесс классифицируют и лечат как рак пищевода. Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм аденокарцином аналогично лечению диссеминированного РЖ. Классификация РЖ по системе TNM и группировка по стадиям представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Классификация рака желудка по системе TNM.

Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозу без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины (при наличии опухолевой перфорации, покрывающей эти структуры, опухоль классифицируется как T4).
T4	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры
T4a	Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль захватывает соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
Nx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов
N2	Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов
N3	Поражение ≥ 7 регионарных лимфатических узлов:
N3a	Поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов
N3b	Поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 2. Стадирование рака желудка.

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.										После неадекватной терапии						
Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.					Патоморфологическое											
Стадия	T	N	M	Клиническое	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	урT	урN	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–	
	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
		T2	N0	M0		T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0
	T1	N1	M0			T2	N0	M0		T2	N0	M0		T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0	IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0	
	T2	N1	M0		T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0	
	T1	N2	M0						T3	N0	M0		T1	N2	M0	
	IIB	T4a	N0	M0	IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a		M0		T4a	N0
T3		N1	M0		T4a	N0	M0		T2	N2	M0	T3	N1		M0	
T2		N2	M0						T3	N1	M0	T2	N2		M0	
T1		N3	M0						T4a	N0	M0	T1	N3		M0	
IIIA		T4a	N1		M0	III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0		III	T4a
	T3	N2	M0	T4a	N1, N2 или N3		M0		T3	N2	M0	T3	M2	M0		
	T2	N3	M0								T4a	N1 или N2	M0	T2		N3
										T4b	N0					
IIIB	T4b	N0	M0					IIIB	T1	N3b	M0		T4b	N0	M0	
		N1						T2	N3b		T4b		N1			
								T3	N3a	M0	T4a		N2	M0		
	T4a	N2	M0							T4a	N3a					
	T3	N3	M0						T4b	N1 или N2	M0		T3	N3	M0	

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.					Патоморфологическое					После неoadъювантной терапии				
Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.					Клиническое					М				
Стадия	T	N	M		Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	стадия	урN
IIIC	T4b	N2	M0						IIIC	T3	N3b	M0	T4b	N2
		N3								T4a	N3b		T4b	N3
	T4a	N3	M0							T4b	N3a или N3b	M0	T4a	N3
IV	T любое	N любое	M1		IVA	T4b	N любое	M0	IV	T любое	N любое	M1	T любое	N любое
					IVB	T любое	N любое	M1						

Гистологическая градация аденокарциномы желудка по степени дифференцировки опухолевых клеток:

GX — степень дифференцировки не может быть оценена;

G1 — высокодифференцированный рак;

G2 — умеренно дифференцированный рак;

G3 — низкодифференцированный, недифференцированный рак.

2. ДИАГНОСТИКА

Диагноз РЖ основывается на данных осмотра, результатах инструментальных методов обследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до начала любого вида лечения и включает в себя:

- сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр с обязательной пальпацией левой надключичной области (исключение метастаза Вирхова в левых надключичных лимфоузлах), пупка (исключение метастаза сестры Жозеф в пупке), пальцевым исследованием прямой кишки у мужчин для исключения метастазирования в параректальную клетчатку (метастаз Шницлера) и бимануальным гинекологическим осмотром женщин (исключение метастаза Крукенберга в яичниках и метастаза Шницлера);
- измерение роста и веса;
- клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с исследованием показателей функции печени, почек;
- коагулограмма;
- общий анализ мочи;
- ЭГДС с множественной биопсией опухоли (не менее 6–8 участков) и подозрительных участков слизистой оболочки желудка для морфологического исследования с целью окончательного подтверждения диагноза. ЭГДС является наиболее информативным методом исследования для диагностики РЖ, позволяющим непосредственно визуализировать опухоль, определить её размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация). Чувствительность и специфичность ЭГДС при РЖ превышает 90%. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной ступенчатой или петлевой биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (узкоспектральной эндоскопии (NBI), увеличительной узкоспектральной эндоскопии (NBI ME) или близкофокусной узкоспектральной эндоскопии (NBI Dual Focus));
- ЭГДС+эндосонография (эндо-УЗИ) с целью определения дистальной и проксимальной границ опухоли, индекса T и N. Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0M0) рекомендуется выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя;
- рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при распространении опухоли на пищевод и/или двенадцатиперстную кишку для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза;
- гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала;
- определение в опухоли гиперэкспрессии/амплификации HER2 (при подозрении или наличии диссеминации процесса);

- тестирование опухоли на наличие MSI для планирования иммунотерапии при диссеминированных процессах и для определения показаний к адъювантной ХТ при операбельных формах;
- исследование опухоли на статус PD-L1 CPS при местно-распространенном неоперабельном или диссеминированном процессе для планирования иммунотерапии;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с пероральным и в/в контрастированием позволяет оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов, распространение опухоли на соседние органы и ткани, исключить наличие отдаленных метастазов;
- УЗИ шейных лимфатических узлов;
- диагностическая лапароскопия показана:
 - при резектабельном раке желудка $\geq T2$ перед планированием комбинированного лечения
 - при подозрении на перитонеальный канцероматоз, при невозможности его верификации путем забора асцитической жидкости или чрескожной биопсии брюшины;
 - перед хирургическим вмешательством после неоадъювантной ХТ (для исключения прогрессирования), в том числе при планировании конверсионной хирургии
 - при подозрении на канцероматоз после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения лапароскопия должна сопровождаться забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток; при обнаружении диссеминации оптимальным является оценка PCI (перитонеальный раковый индекс). Лапароскопия не показана при раннем РЖ, а также при наличии urgentных осложнений, требующих неотложной операции;
- ЭКГ;
- колоноскопия выполняется для исключения опухоли кишки у больных старше 50 лет при планировании радикального лечения;
- ПЭТ/КТ — при подозрении на наличие отдаленных метастазов в случаях, когда их подтверждение значительно изменяет тактику лечения;
- биопсия метастазов или подозрительных в отношении метастазов очагов под контролем УЗИ/КТ, когда их подтверждение меняет лечебную тактику;
- определение уровня СА-72-4, РЭА, СА19-9 для динамического контроля в процессе лечения диссеминированных форм;
- остеосцинтиграфия — при подозрении на метастатическое поражение костей;
- консультация невролога — при подозрении на метастатическое поражение ЦНС;
- стерильная пункция или трепанобиопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга).

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен) нижних конечностей, исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов

(кардиолога, эндокринолога, невролога и т. п.), иные диагностические исследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, эндоскописта, терапевта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространённости (стадий) опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией.

3.1. Лечение раннего и местно-распространенного операбельного рака желудка

3.1.1. Хирургическое лечение

3.1.1.1. Стадии 0–IA, ранний рак желудка (Tis–T1N0M0)

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — более 90%). Наряду со стандартным хирургическим лечением возможна эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя без потери эффективности лечения.

Абсолютные показания:

- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (UL0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 2 см (абсолютное показание к удалению методиками резекции опухоли с окружающей слизистой оболочкой и методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (UL0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером более 2 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа с наличием изъязвления (UL1), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 3 см (абсолютное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя).
Расширенные показания
- аденокарцинома недифференцированного типа без изъязвления (UL0), без признаков инвазии в подслизистый слой (T1a), размером ≤ 2 см (расширенное показание к удалению методикой диссекции подслизистого слоя);
- аденокарцинома дифференцированного типа без изъязвления (UL0), при которой глубина инвазии диагностирована как T1b (sm1, ≤ 500 μ m), отсутствует лимфоваскулярная инвазия, размером ≤ 3 см.

В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании глубокой (более 500 мкм) инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток в вертикальном крае резекции или наличия лимфоваскулярной инвазии показано стандартное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D1+ (удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов левой желудочной артерии, передне-верхних лимфоузлов общей печеночной артерии, лимфоузлов чревного ствола).

При выявлении опухолевых клеток в горизонтальном крае резекции возможной лечебной тактикой являются: незамедлительное выполнение повторного эндоскопического вмешательства, аргон-плазменной коагуляции, ФДТ или проведение планового хирургического вмешательства в объеме клиновидной резекции желудка.

Для пожилых пациентов с высоким операционным риском и тяжелыми сопутствующими заболеваниями возможно расширение показаний для эндоскопического лечения или выполнение условно-радикальных эндоскопических вмешательств (аргон-плазменная коагуляция, фотодинамическая терапия). Такие клинические ситуации требуют мультидисциплинарного консилиума и рассматриваются как относительные показания, вмешательство может быть выполнено при наличии согласия, полученного от пациента после объяснения риска сохранения резидуальной опухоли и более высокого риска возможного метастазирования в лимфатические узлы.

Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия. Адьювантная лекарственная терапия не показана.

3.1.1.2. Стадии IB–III (Tis–4N1–3M0)

Оптимальным методом лечения является комбинированный: адекватное хирургическое лечение (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2 лимфодиссекцией), дополненное периоперационной или адьювантной ХТ. Предпочтительной опцией является периоперационная ХТ.

Операция может быть выполнена как открытым, так и лапароскопическим способом, в том числе и при местнораспространенном РЖ. При раке желудка с распространением на пищевод выше диафрагмы (III тип по Зиверту) возможно применение трансторакальных доступов.

При невозможности хирургического вмешательства (противопоказания, местная распространенность, отказ пациента) рекомендуется проведение самостоятельной ХЛТ (см. раздел 3.1.2) или ХТ по принципам лечения IV стадии заболевания.

3.1.2. Химиолучевая терапия

Может быть показана в случае неадекватного объема хирургического лечения операбельного РЖ: 1) наличие видимой остаточной опухоли после хирургического вмешательства (R2-резекция желудка); 2) наличие в краях резекции опухолевых клеток, найденных при гистологическом исследовании операционного материала (R1-резекция желудка); 3) неадекватный, менее D2, объем лимфодиссекции.

В зону облучения включают ложе удаленной опухоли желудка, зону анастомоза и область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли.

ХЛТ начинают на 29-й день после операции, на первом этапе проводят один 28-дневный цикл ХТ, далее с 29-го дня начинают ЛТ фракциями по 1,8 Гр 5 дней в неделю на протяжении 5 недель, СОД 45–50,4 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ. ХЛТ неэффективна при диффузном подтипе по классификации Лаурена, в этом случае назначают ХТ. ХЛТ может быть применена для лечения изолированных местных рецидивов или олигометастатической болезни. Рекомендуемые режимы ХЛТ РЖ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы химиолучевой терапии рака желудка.

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Цикличность	Дни введения в комбинации с ЛТ	Количество курсов до начала ХЛТ	Количество курсов после ХЛТ с началом через 1 мес после окончания ЛТ
капецитабин 1500–2000 мг/м ² /сут. внутрь за два приема в 1–14-й дни	Каждые 21 день	По 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в дни ЛТ	1	2
кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно в день 1 + 5-фторурацил 2400 мг/м ² в виде непрерывной в/в инфузии не менее 46 часов (т. е. по 1200 мг/м ² в виде непрерывной 24-часовой инфузии в дни 1 и 2)	Каждые 14 дней	5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия в дни 1–5, ежедневно в течение 5 недель	2	4

3.1.3. Лекарственная терапия

При решении вопроса о назначении адъювантной или периоперационной ХТ при операбельных стадиях РЖ возможен учет данных ретроспективного анализа исследований MAGIC и CLASSIC и последующих ретроспективных мета-анализов на основе объединения индивидуальных данных пациентов резектабельным РЖ исследований MAGIC и CLASSIC, а также MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S, показавших, что при MSI-H в опухоли добавление ХТ к оперативному лечению не улучшает выживаемость, однако из-за небольшого числа больных с MSI-H в этих исследованиях окончательный вывод об отмене адъювантной или периоперационной ХТ при MSI-H в опухоли и назначении ингибиторов контрольных точек делать преждевременно, необходимы проспективные клинические исследования.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях $pT > pN0$ и $pT_{\text{любое}} pN+$ в режиме XELOX, который назначается через 3–6 нед. после операции и проводится на протяжении 6 мес., всего 6–8 курсов (табл. 4). Согласно исследованию CLASSIC, проведенному в Южной Корее, Китае и Тайвани, дополнение радикальной операции адъювантной ХТ улучшает безрецидивную 5-летнюю выживаемость на 15 %, 5-летнюю общую выживаемость — на 8 %. Возможно назначение ХТ при $pT2N0$ с признаками высокого риска рецидива болезни (низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или периневральной инвазии, возраст менее 50 лет или отсутствие D2 диссекции, патоморфологическое исследование менее 16 лимфоузлов).

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка

Рекомендована при опухоли $cT > 1N_{\text{любое}}$ и $cT_{\text{любое}} N+$. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, операция — через 4–6 нед. после окончания четвертого курса, через 4–8 (максимум через 12) нед. после операции — проведение еще 4 курсов в режиме FLOT вне зависимости от лечебного патоморфоза в опухоли. При невозможности проведения терапии в режиме FLOT возможными вариантами могут быть комбинации FOLFOX (суммарно 8 циклов), XELOX (3 цикла — до и 3 цикла — после операции, суммарно — 6 циклов) или цисплатин+фторурацил (3 цикла — до и 3 цикла — после операции, суммарно — 6 циклов) с началом послеоперационного этапа через 4–6 нед. после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 нед. (табл. 4).

В настоящее время активно изучается роль иммунотерапии и анти-HER2 препаратов в комбинированном лечении операбельного РЖ.

3.1.4. Динамическое наблюдение после первичного лечения рака желудка

Под динамическим наблюдением подразумевают регулярный сбор жалоб и физикальный осмотр больных (после мукозэктомий в дополнение к этому рекомендуется выполнение ЭГДС) по определенному графику: каждые 3 мес. — в течение 1-го года после операции, каждые 3–6 мес. — на протяжении 2-го и 3-го года после операции, затем — ежегодно. Инструментальное обследование показано при подозрении на рецидив или метастазирование.

3.1.5. Лекарственная терапия первично не операбельного местнораспространенного/диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивировавшего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода

Больным данной группы показано паллиативное лекарственное лечение (табл. 4) либо симптоматическая терапия. Выбор лечебной тактики базируется на оценке общего состояния больного, функциональных резервов организма, ожидаемой эффективности и токсичности противоопухолевой терапии. Задачей противоопухолевой лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни больных и/или улучшение ее качества.

3.1.5.1. Принципы системной лекарственной терапии I линии рака желудка

- Двухкомпонентные режимы ХТ (дуплеты), рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равно эффективными и взаимозаменяемыми. Стандартом является комбинация производных платины с фторпиримидином.
- Трехкомпонентные режимы ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX) могут быть назначены больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии. Целью назначения может быть достижение быстрого и максимального эффекта, перевод заболевания из неоперабельного в операбельное состояние, особенно при обширном местном распространении процесса.
- При выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли, наличие MSI и уровень экспрессии PD-L1.
- При гиперэкспрессии/амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб: 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) 1 раз в 3 нед. или 4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) 1 раз в 2 нед. или 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) еженедельно.
- При MSI-H или экспрессии PD-L1 CPS \geq 5 к стандартным дуплетам XELOX или mFOLFOX6 1-й линии целесообразно добавление ниволумаба.
- Согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 649 комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX или mFOLFOX6 в I линии при аденокарциноме желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS \geq 5 привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению как выживаемости без прогрессирования (с 6 до 7,7 мес.), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 мес.), что позволяет рекомендовать данную комбинацию в качестве I линии лечения. При MSI-H в опухоли комбинация ниволумаба с ХТ по сравнению с одной только ХТ увеличила объективный эффект с 39% до 55%, медиану общей выживаемости — с 12,3 мес. до 38,7 мес. Лечение проводили до прогрессирования процесса или неприемлемой токсичности, в случае прекращения ХТ до наступления прогрессирования заболевания продолжали монотерапию ниволумабом до регистрации прогрессирования процесса, при его отсутствии — до 2 лет. Единичные публикации свидетельствуют о возможности сокращения длительности терапии ниволумабом до 1 года.
- Применение антрациклинов в терапии I линии не целесообразно: по данным крупного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективность режима FOLFIRI равна эффективности режима ECX в I линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости.

- При наличии индивидуальных противопоказаний для назначения стандартных режимов рекомендуется использование комбинаций, обладающих сопоставимой эффективностью, но с более благоприятным токсическим профилем.
- Необходимо соблюдение рекомендованных доз и графика введения препаратов, составляющих комбинацию, коррекция доз и графика введения осуществляется по показаниям.
- Допускается назначение альтернативных режимов ХТ с учетом доступности лекарств, предпочтений больного и наличия противопоказаний.
- Инфузионное введение 5-фторурацила эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении 5-фторурацила, замена инфузионного введения струйным не допустима.
- Эквивалентом инфузионному введению 5-фторурацила является капецитабин.
- Цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем.
- При наличии метастазов рака желудка в костях, помимо ХТ, могут быть назначены бисфосфонаты (золедроновая кислота) или деносумаб, по показаниям — ЛТ с анальгезирующей целью.
- У больных в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести возможно начало лечения с режимов XELOX/mFOLFOX6 с исходной редукцией доз препаратов до 40% (и возможностью эскалации доз после улучшения состояния) или монокимиотерапия.
- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.
- При назначении тройных комбинаций химиотерапии (FLOT, DCF, mDCF, FOLFIRINOX, модифицированный FOLFIRINOX) рекомендовано назначение первичной или вторичной профилактики Г-КСФ: например, филграстим по 5 мкг/кг (возможно округление разовой дозы до 300 мкг) п/к через 24–72 часа после завершения курса терапии и до восстановления нормального АЧН после максимального их падения или эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к однократно не менее чем через 24 часа после завершения введения химиопрепаратов.

3.1.5.2. Продолжительность лекарственной терапии

Рекомендуется проведение ХТ I линии на протяжении 18 нед. (6 трехнедельных циклов или 9 двухнедельных циклов) с последующим наблюдением до прогрессирования болезни. Роль поддерживающей ХТ фторпиримидинами изучается. Возможно проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни. При HER2-позитивном РЖ и пищеводно-желудочного перехода после окончания ХТ рекомендуется продолжать терапию трастузумабом до прогрессирования болезни.

3.1.5.3. Тактика лекарственной терапии при прогрессировании болезни в процессе или после окончания I линии лечения/адъювантной химиотерапии

При определении показаний к проведению II линии лечения необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, функ-

циональное состояние внутренних органов, а также наличие или отсутствие осложнений опухолевого процесса (кровотечение, угроза перфорации полого органа, сдавление внутренних органов и т. д.). При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса показана симптоматическая терапия. После принятия решения о проведении II линии лекарственной терапии при выборе конкретного режима лечения необходимо учесть:

- наличие остаточных побочных эффектов предыдущего режима лечения;
- имеющуюся и потенциальную кумулятивную токсичность;
- возможность перекрестной резистентности и токсичности;
- эффективность режима I линии;
- длительность интервала без лечения, который исчисляется от даты введения последней дозы препаратов I линии или адъювантной ХТ до момента регистрации прогрессирования процесса на основании жалоб и/или данных объективных методов обследования.

При регистрации прогрессирования болезни через 3 мес. и более после окончания ХТ I линии (для адъювантной ХТ — через 6 и более мес.) возможна реинтродукция режима I линии лечения. При регистрации прогрессирования процесса на фоне ХТ I линии или адъювантной ХТ или в течение интервала без лечения менее 3 мес. от даты окончания I линии лечения (для адъювантной ХТ < 6 мес.) показана смена режима. В качестве II линии терапии рекомендуется использовать препараты, не вошедшие в режим I линии. Таксаны и иринотекан равно эффективны во II линии ХТ. Вопрос о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

При HER2-позитивном диссеминированном РЖ продолжение введения трастузумаба во II линии лечения оказалось неэффективным по сравнению с одной только ХТ. Однако по данным рандомизированного исследования DESTINY — Gastric01 назначение трастузумаба дерукстекана (T-DXd) во II и последующих линиях привело к увеличению медианы выживаемости с 8,9 мес до 12,5 мес [ОР 0,60 (0,42–0,86)] по сравнению со стандартной ХТ. При сохранении HER2-позитивности в опухоли после прогрессирования на I линии может обсуждаться вопрос о продолжении введения трастузумаба со сменой режима ХТ в случае длительного интервала без ХТ.

Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамуцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом статистически значимо увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселом, в связи с чем предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. При наличии полинейропатии или при прогрессировании болезни на фоне таксанов возможно назначение комбинации рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью и может проводиться до прогрессирования заболевания. Рекомендуемые режимы II линии лекарственного лечения РЖ представлены в табл. 5.

Вопрос о проведении III и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса больного, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступ-

ности лекарственных препаратов, желания больного. Помимо лекарственных препаратов по выбору врача могут быть рекомендованы следующие опции:

- пембролизумаб рекомендуется к применению во II (при PD-L1 CPS > 10 или MSI-H) и последующих (при PD-L1 CPS > 1) линиях лечения;
- по данным рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования III фазы ATTRACTION-2 иммунотерапия ниволумабом (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в III и последующих линиях лечения статистически значимо ($p < 0,0001$) увеличивает как медиану времени без прогрессирования (с 1,45 до 1,61 мес.), так и медиану общей выживаемости (с 4,1 до 5,3 мес.) по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1 в азиатской популяции больных. Эффективность ниволумаба подтверждена и на европейской популяции пациентов.
- в РФ в 2022–2023 гг. планируется регистрация трифлуридина/типирацила, показавшего эффективность в III и последующих линиях лечения больных химиорефрактерным диссеминированным РЖ по сравнению с плацебо в международном двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы в дозе 35 мг/м² 2 раза в день в 1–5-й и 8–12-й дни каждые 28 дней с увеличением медианы общей выживаемости с 3,6 до 5,7 мес. ($p = 0,00029$). После регистрации может быть рекомендован к применению.

После запланированной регистрации в Российской Федерации для лечения опухолей, позитивных по слиянию NTRK генов, вне зависимости от локализации первичного очага во второй линии лечения может быть рекомендовано назначение ларотректиниба по 100 мг 2 раза в день непрерывно до прогрессирования процесса.

Решение о назначении препаратов должно приниматься на врачебном консилиуме или врачебной комиссии с соответствующей записью в медицинской документации.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка.

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
Комбинированные режимы химиотерапии				
CF	цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 4 нед.
	5-ФУ	1000 мг/м ² в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
FOLFIRI	иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-ФУ	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
XP	цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
XELOX	оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
mFOLFOX6	оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
T-XP ²	трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	цисплатин	80 мг/м ² в/в	1	
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-XELOX ²	трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-mFOLFOX6 ²	трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
DCF	доцетаксел	75 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	цисплатин	75 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	750 мг/м ² /сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	
mDCF-1	доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	2000 мг/м ² в/в 48 часов	1	
mDCF-2	доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
	цисплатин	40 мг/м ² в/в	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
FLOT	доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил ³	2600 мг/м ² в/в 24 ³ часа	1	
FOLFIRINOX	иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	250–400 мг/м ² в/в струйно + 2200–2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
N + XELOX (только при экспрессии PD–L1 CPS ≥ 5 или MSI–H)	ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	
	капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь за два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD–L1 CPS ≥ 5 или MSI–H)	ниволумаб	240 мг	1	Каждые 2 нед.
	оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
–	5-фторурацил	800 мг/м ² /сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3–4 нед.
–	кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1	
–	капецитабин	2000–2500 мг/м ² в сутки внутрь в два приема	1–14	Каждые 3 нед.
–	иринотекан	250 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
–	паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1, 8, 15	Каждые 4 нед.

¹ При диссеминированном РЖ возможно применение разовой дозы 100 мг/м².

² Только для HER2-положительных вариантов.

³ Возможно увеличение времени инфузии до 48 часов.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы II и последующих линий лекарственной терапии рака желудка.

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
иринотекан	250–300 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1	Каждые 14 дней
доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1	Каждые 21 день
паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1, 8, 15	Каждые 28 дней
рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1	Каждые 14 дней
пембролизумаб	2 мг/кг или 200 мг в/в	1	Каждые 21 день
пембролизумаб	400 мг в/в	1	Каждые 6 недель
ниволумаб	3 мг/кг или 240 мг в/в	1	Каждые 14 дней
ниволумаб	480 мг в/в	1	Каждые 28 дней
ниволумаб	360 мг в/в	1	Каждые 21 день
Комбинированные режимы			
рамуцирумаб паклитаксел	8 мг/кг в/в 80 мг/м ² в/в	1, 15 1, 8, 15	Каждые 28 дней
рамуцирумаб иринотекан	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м ² в/в	1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
рамуцирумаб иринотекан кальция фолинат 5-фторурацил	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м ² в/в 400 мг/м ² в/в 400 мг/м ² в/в струйно +2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
иринотекан цисплатин	60 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в	1, 8 1, 8	Каждые 21 день
иринотекан капецитабин	200–250 мг/м ² в/в 1500 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
доцетаксел капецитабин	60–70 мг/м ² в/в 1500 мг/м ² в сутки в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день
этопозид кальция фолинат 5-фторурацил	80–120 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в 500 мг/м ² в/в	1, 2, 3 1, 2, 3 1, 2, 3	Каждые 21–28 дней

3.1.5.4. Особые клинические ситуации

3.1.5.4.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично не операбельном местнораспространенном или диссеминированном/метастатическом РЖ рутинно не рекомендуется, находится в стадии клинического изучения. Исключение составляют следующие клинические ситуации, при которых может быть рассмотрен вопрос о паллиативной резекции желудка/гастрэктомии и/или метастазэктомии:

- 1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т. д.);
- 2) переход первично не резектабельного местнораспространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности выполнения R0 операции;
- 3) переход исходно диссеминированного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии (конверсионное лечение) при возможности выполнения R0 операции (например, при полной и стойкой, не менее 4 мес., регрессии отдаленных метастазов);
- 4) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения R0 операции. Описаны отдельные случаи длительной выживаемости больных после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга.

3.1.5.4.2. ВНУТРИБРЮШИННАЯ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ (HIPEC) И ВНУТРИБРЮШИННАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIPEC)

Рутинно не рекомендуются. Допускаются только в рамках клинических исследований.

3.1.5.4.3. ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫЙ РЖ

Отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ. Лечение назначают в соответствии со стандартными рекомендациями, отдельных рекомендаций не разработано.

3.1.5.4.4 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Лучевая терапия при диссеминированном раке желудка носит паллиативный характер и может применяться:

- с гемостатической целью при рецидивирующих желудочных кровотечениях в случае невозможности выполнения паллиативной резекции желудка. В данной клинической ситуации ЛТ проводят фракциями по 3,7 Гр два раза в день с интервалом не менее 6 часов в течение двух дней до СОД 14,8 Гр;
- с обезболивающей целью в случае поражения костей. Режим ЛТ и объём облучения определяются в зависимости от локализации поражения и, соответственно, располагающихся в зоне облучения органов риска.