

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-13>

Цитирование: Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В. и соавт. Рак желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):241–262.

РАК 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., Телтаева Г.М., 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 (cTNM); 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
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 (TNM, 8 редакция, 2017 г.)

Клиническое				Патоморфологическое				После неоадъювантной терапии				
Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–	
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	
	T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0	
					T2	N0	M0		T1	N1	M0	
IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0	
	T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0	
					T3	N0	M0		T1	N2	M0	
IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0	
					T3	N1	M0		T2	N2	M0	
					T4a	N0	M0		T1	N3	M0	
III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0	
	T4a	N1, N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0	
					T4a T4b	N1 или N2 N0	M0		T2	N3	M0	
									IIIB	T1 T2	N3b N3b	M0
					T3 T4a	N3a N3a	M0	T4a		N2	M0	
	T4b	N1 или N2	M0	T3	N3	M0						
	IIIC	T3 T4a	N3b N3b	M0	T4b T4b	N2 N3	M0					
		T4b	N3a или N3b	M0	T4a	N3	M0					
	IVA	T4b	Nлюбое	M0	IV	Tлюбое	Nлюбое	M1	IV	Tлюбое	Nлюбое	M1
	IVB	Tлюбое	Nлюбое	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 исследования и патоморфологическом заключении. Первичное обследование должно быть проведено до начала любого вида лечения и включает в себя:

- 1) определение функционального состояния пациента
 - 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);
 - оценка количества и тяжести сопутствующих заболеваний, адекватности их терапии;
 - 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;
 - электрокардиография;
 - сбор семейного онкологического анамнеза
 - оценка функционального статуса пациента по шкале ECOG или по шкале Карновского
- 2) определение распространенности заболевания с помощью методов объективного обследования:
 - эзофагогастродуоденоскопия (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;
- тестирование на *Helicobacter pylori* и его эрадикация в случае обнаружения;
- рентгеноскопия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при распространении опухоли на пищевод для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза;
- 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 с забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток и забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений показана:
 - при резектабельном раке желудка $\geq T2$ или T_{любое}N + перед планированием комбинированного лечения. При обнаружении диссеминации оптимальным является оценка PCI (перитонеальный раковый индекс);
 - при подозрении на перитонеальный канцероматоз и невозможности его верификации путем забора асцитической жидкости или чрескожной биопсии брюшины;
 - перед хирургическим вмешательством при планировании конверсионного лечения;
 - при подозрении на канцероматоз после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения.

Лапароскопия не показана при раннем РЖ, а также при наличии urgentных осложнений, требующих неотложной операции;

- 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;
- ПЭТ-КТ-FAPI — при локализованных стадиях РЖ диффузного или смешанного подтипов по Lauren для уточнения местного распространения процесса в качестве дополнительного метода при недостаточной информативности других методов обследования, а также для дифференциальной диагностики рецидива заболевания от послеоперационных воспалительных изменений;

- 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 или наличии симптомов полинейропатии;
 - стерильная пункция или трепанобиопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга);
 - гистологическое, цитологическое исследование биопсированного материала;
- 3) Молекулярно-генетическое тестирование
- молекулярно-генетическое обследование пациента на наличие герминальных мутаций в гене CDH1 при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:
- А) критерии семейного анамнеза с включением кровных родственников первой-второй степени родства:
- а) два и более случаев рака желудка у родственников (независимо от возраста), по крайней мере, один из которых являлся диффузным перстневидно-клеточным по данным морфологического исследования);
 - б) более одного случая долькового рака молочной железы в любом возрасте и один случай и более долькового рака молочной железы в возрасте моложе 70 лет у разных членов семьи;
 - в) два и более случаев долькового рака молочной железы у родственников в возрасте моложе 50 лет;
- Б) индивидуальные критерии:
- а) выявление диффузного РЖ в возрасте моложе 50 лет;
 - б) выявление диффузного РЖ в любом возрасте у лиц с наличием у них или их близких родственников первой степени родства заячьей губы/неба;
 - в) наличие в анамнезе диффузного РЖ и долькового рака молочной железы, диагностированных в возрасте моложе 70 лет;
 - г) двусторонний дольковый рак молочной железы, диагностированный в возрасте до 70 лет;
 - д) наличие в биоптатах слизистой оболочки стенок желудка перстневидных клеток *in situ* и/или восходящего (педжетоидного) распространения перстневидных клеток у лиц моложе 50 лет.
- определение в опухоли гиперэкспрессии/амплификации HER2 при операбельных, местно-распространенных неоперабельных и диссеминированных процессах;
 - тестирование опухоли на наличие MSI для планирования иммунотерапии при местно-распространенных операбельных, неоперабельных и диссеминированных процессах;
 - исследование опухоли на статус PD-L1 CPS при местно-распространенном неоперабельном или диссеминированном процессе для планирования иммунотерапии;
 - NGS — секвенирование следующего поколения — по показаниям (может быть рекомендовано при диссеминированном раке желудка для выявления редких

мутаций при доступности соответствующих лекарственных препаратов, например, слияние NTRK с последующим назначением ларотректиниба).

При подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводят дополнительные функциональные тесты: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИГ 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 (только при возможности измерения глубины инвазии в мкм):

- 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 размером ≤ 3 см, без изъязвления (UL0), при которой глубина инвазии диагностирована как T1b (SM1, т. е. ≤ 500 мкм), отсутствует лимфоваскулярная инвазия.

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 выполнения условно-радикальных эндоскопических вмешательств (аргон-плазменная коагуляция, ФДТ). 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 РЖ 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 лекарственной терапии, в индивидуальных случаях возможно рассмотреть вопрос о проведении ХЛТ.

При выполнении оперативного вмешательства в неадекватном объеме:

- в объеме R1 — рекомендуется реоперация с целью удаления оставшихся опухолевых проявлений, в случае невозможности выполнения реоперации — рекомендуется ХТ или ХЛТ;
- в объеме R2 — рекомендуется ХТ, в случае резекции желудка в пределах опухоли без отдаленных метастазов — возможно проведение ХЛТ;
- при неадекватном объеме лимфодиссекции (< D2) — может быть рекомендована адьювантная ХТ.

3.1.2. Химиолучевая терапия

Показанием для назначения ХЛТ является неадекватный объем 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) рецидив опухоли в зоне анастомоза.

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	Количество курсов до начала ЛТ	Этап лучевой терапии с радиомодификацией фторпиримидинами	Количество курсов после ЛТ
Капецитабин 1500–2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приема (т. е. по 750–1000 мг/м ² 2 раза в день) в 1–14-й дни Цикл 21 день	1	Капецитабин по 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь в два приема (т. е. по 625–825 мг/м ² 2 раза в день) в дни 1–5 каждой недели в течение 5 недель ЛТ ИЛИ Фторурацил по 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия в дни 1–5 каждой недели в течение 5 недель	2
Кальция фолинат 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й и 15-й дни + фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в день 1 + фторурацил по 1200 мг/м ² в/в 24-часовая инфузия в 1-й, 2-й, дни. Каждые 2 недели	2		4

Режим химиотерапии	Количество курсов до начала ЛТ	Этап лучевой терапии с радио-модификацией фторпиримидинами	Количество курсов после ЛТ
Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в день 1 + кальция фо- линат 400 мг/м ² в/в в день 1 + фтор- урацил 400 мг/м ² в/в струйно + фторурацил по 1200 мг/м ² в/в 24-часовая инфу- зия в 1-й, 2-й, дни/Каждые 2 недели	–	3 цикла на фоне лучевой терапии	3

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, показавших, что при MSI в опухоли добавление адъювантной ХТ к оперативному лечению не улучшает выживаемость.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях $pT > 2pN0$ и $pT_{любое} pN +$ в режиме XELOX, который назначается через 3–6 нед. после операции и проводится на протяжении 6 мес., всего 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).

Согласно последним рекомендациям ESMO пациентам с наличием MSI в опухоли, подвергшимся радикальному хирургическому лечению без неоадъювантной химиотерапии, адъювантная химиотерапия не рекомендуется.

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка

Рекомендована при опухоли $cT > 1N_{любое}$ и $cT_{любое} N +$. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, с последующей операцией через 4–6 нед. после окончания четвертого курса предоперационной химиотерапии, начало послеоперационного этапа химиотерапии — 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 mFOLFOX6 (суммарно 8–12 курсов), XELOX (3 курса — до и 3 курса — после операции, суммарно — 6 курсов) или цисплатин + фторурацил (3 курса — до и 3 курса — после операции, суммарно — 6 курсов) с началом послеоперационного этапа через 4–6 нед. после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 нед. (табл. 4).

При непереносимости режима FLOT в ходе периоперационной химиотерапии возможна редукция доз препаратов или его замена на режим mFOLFOX6.

В состав предоперационной лекарственной терапии может быть включен трастузумаб при выявлении гиперэкспрессии HER2/neu в опухоли или иммунотерапия — при наличии MSI, что увеличивает частоту достижения полных патоморфологических ответов с возможным положительным влиянием на выживаемость.

При аденокарциноме cT2N0M0 низкой степени злокачественности пациентам пожилого возраста или с отягощенным соматическим статусом на первом этапе может быть рекомендовано хирургическое лечение с последующим решением вопроса об адъювантной химиотерапии или наблюдении.

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 лекарственное лечение (табл. 4) с целью увеличения продолжительности жизни больных и/или улучшения ее качества или симптоматическая терапия.

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 (mDCF, FLOT) 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 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 или экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 к стандартным дуплетам XELOX или mFOLFOX6 в I 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 ≥ 5 привела к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению как выживаемости без прогрессирования (с 6 до 7,7 мес., ОР 0,68; 95%ДИ: 0,56–0,81; $p < 0,0001$), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 мес.; ОР 0,71; 95%ДИ: 0,59–0,86; $p < 0,0001$). Наибольший выигрыш был получен при опухолях с PD-L1 CPS ≥ 10 (ОР 0,66) и с MSI, что позволило рекомендовать данную комбинацию в качестве I линии лечения. При MSI 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 44,8 мес., ОР 0,29 (95% ДИ 0,12–0,71). 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.
- При MSI или экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 в опухоли в качестве 1-й линии лечения рекомендуется комбинация химиотерапии оксалиплатин + капецитабин (CAPOX = XELOX) с пембролизумабом. По данным исследования III фазы KEYNOTE-859 добавление пембролизумаба к режимам цисплатин + фторурацил (FP) или оксалиплатин + капецитабин (CAPOX) в качестве 1-й линии терапии при распространенном HER2-негативном раке желудка или пищеводно-желудочного перехода достоверно увеличило частоту объективных ответов, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость (ОР 0,64, 95%ДИ 0,532–0,772). Выигрыш от добавления пембролизумаба отмечался у пациентов с MSI или при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 и при комбинации пембролизумаба с режимом CAPOX.
- 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 пожилого и старческого возраста, в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести наиболее опти-

мальным представляется применение дуплета оксалиплатина с фторпиримидинами (XELOX или FOLFOX) с редукцией доз препаратов на 40% и возможностью эскалации доз после улучшения состояния. Менее предпочтительной альтернативой является монотерапия фторпиримидинами, доцетакселом, иринотеканом.

- При общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.
- При назначении тройных комбинаций химиотерапии (DCF, mDCF, 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 других Г-КСФ.

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 назначении в I линии лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода трастузумаба или иммунотерапии рекомендуется их продолжение после окончания ХТ до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности.

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

При общем состоянии пациента по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или осложнений опухолевого процесса показана оптимальная 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 4 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. Рекомендуются 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, доступности лекарственных препаратов, желания больного.

Для лечения пациентов с наличием MSI в опухоли во второй линии терапии рекомендуется назначение ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб), если они не были назначены в составе первой линии лечения.

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/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
XELOX	Оксалиплатин¹	100–130 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
T-XP²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	80 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-XELOX²	Трастузумаб	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин¹	100–130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема	1–14	
T-mFOLFOX6²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м² в/в	1	
FLOT	Доцетаксел	50 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил³	2600 мг/м² в/в 24³ часа	1	
FOLFIRINOX	Иринотекан	180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
T-mDCF²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	40 мг/м² в/в	1	
	Кальция фолинат	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
	Цисплатин	40 мг/м² в/в	1	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м ²), способ введения	Дни введения	Цикличность
T-FLOT ²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1	
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1	
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1	
	5-фторурацил	2600 мг/м ² в/в x 24 часа	1	
T-FOLFIRI ²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Иринотекан	180 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	
T-FOLFIRINOX ²	Трастузумаб	4 мг/кг (нагрузочная доза 6 мг/кг) в/в	1	Каждые 2 недели
	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1	
	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 ≥ 10 или MSI) ⁴	Ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² внутрь в два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI)	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	
P + XELOX (только при PD-L1 CPS ≥ 10 или MSI)	Пембролизумаб	200 мг	1	Каждые 3 недели
	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м ² в сутки внутрь в два приема	1–14	
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.

Название режима	Препараты	Доза (мг/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
–	Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Паклитаксел	80 мг/м² в/в	1, 8, 15	Каждые 4 нед.

¹ При диссеминированном РЖ возможно применение разовой дозы 100 мг/м².
² Только для HER2-позитивных 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/м², способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
Иринотекан	250–300 мг/м² в/в	1	Каждые 21 день
Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 14 дней
Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 21 день
Паклитаксел	80 мг/м² 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
Трастузумаб-дерукстекан	6,4 мг/кг в/в	1	Каждые 21 день
Комбинированные режимы			
Рамуцирумаб Паклитаксел	8 мг/кг в/в 80 мг/м² в/в	1, 15 1, 8, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м² в/в	1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан Кальция фолинат 5-фторурацил	8 мг/кг в/в 150–180 мг/м² в/в 400 мг/м² в/в 400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15	Каждые 28 дней

Препарат	Доза в мг/м ² , способ введения	Дни введения	Цикличность
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в	1, 8 1, 8	Каждые 21 день
Иринотекан Капецитабин	200 мг/м ² в/в 1600 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день
Доцетаксел Капецитабин	60–70 мг/м ² в/в 1600 мг/м ² в сутки в 2 приема	1 1–14	Каждые 21 день

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 или олигометастатического 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 (НІРЕС) И ВНУТРИБРЮШИННАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (РІРЕС)

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 объем облучения определяются в зависимости от локализации поражения и, соответственно, располагающихся в зоне облучения органов риска.

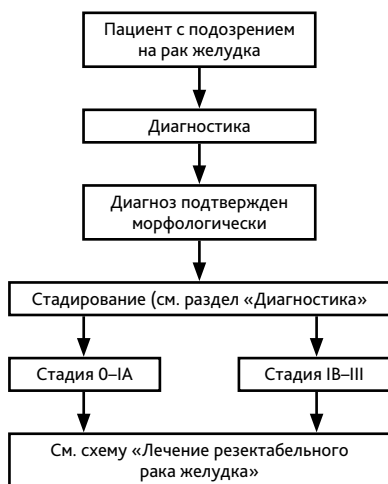


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм диагностики при раке желудка

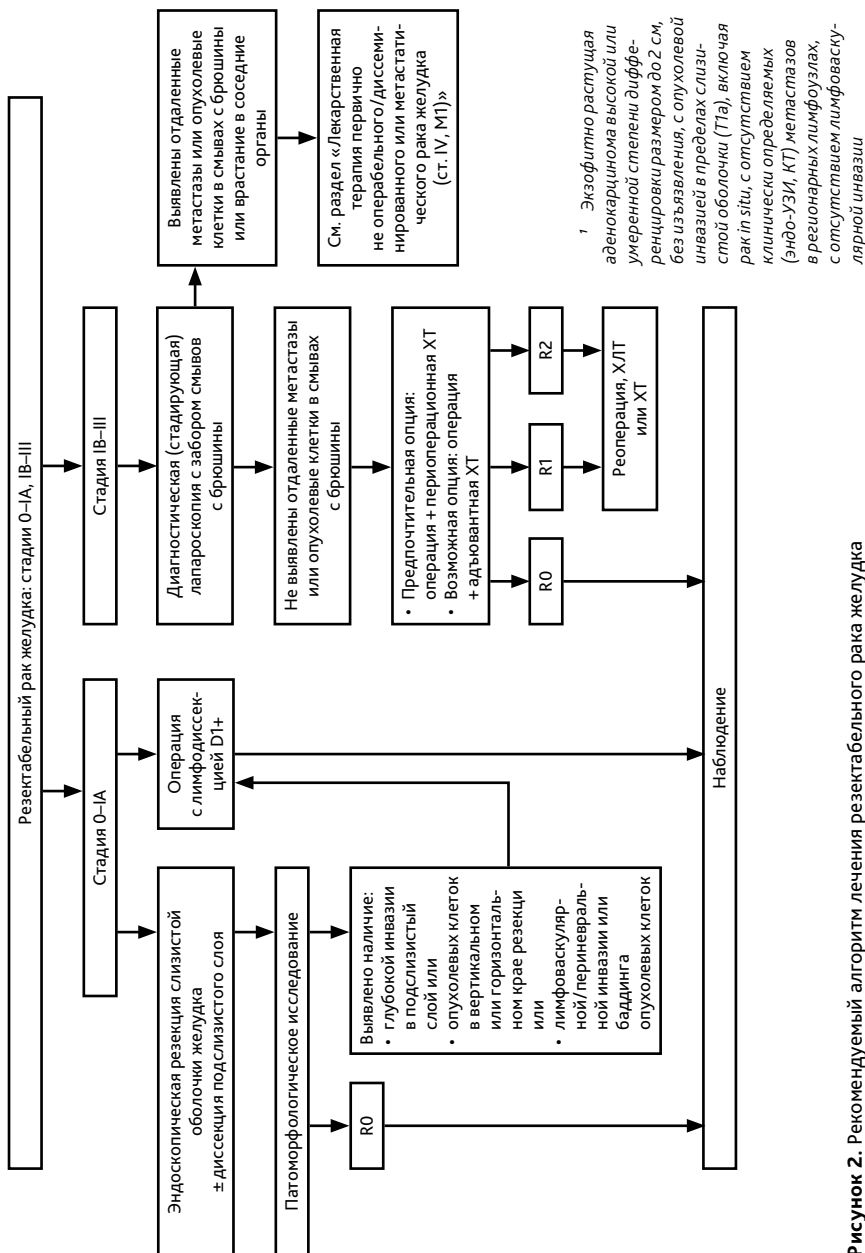


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения резектабельного рака желудка

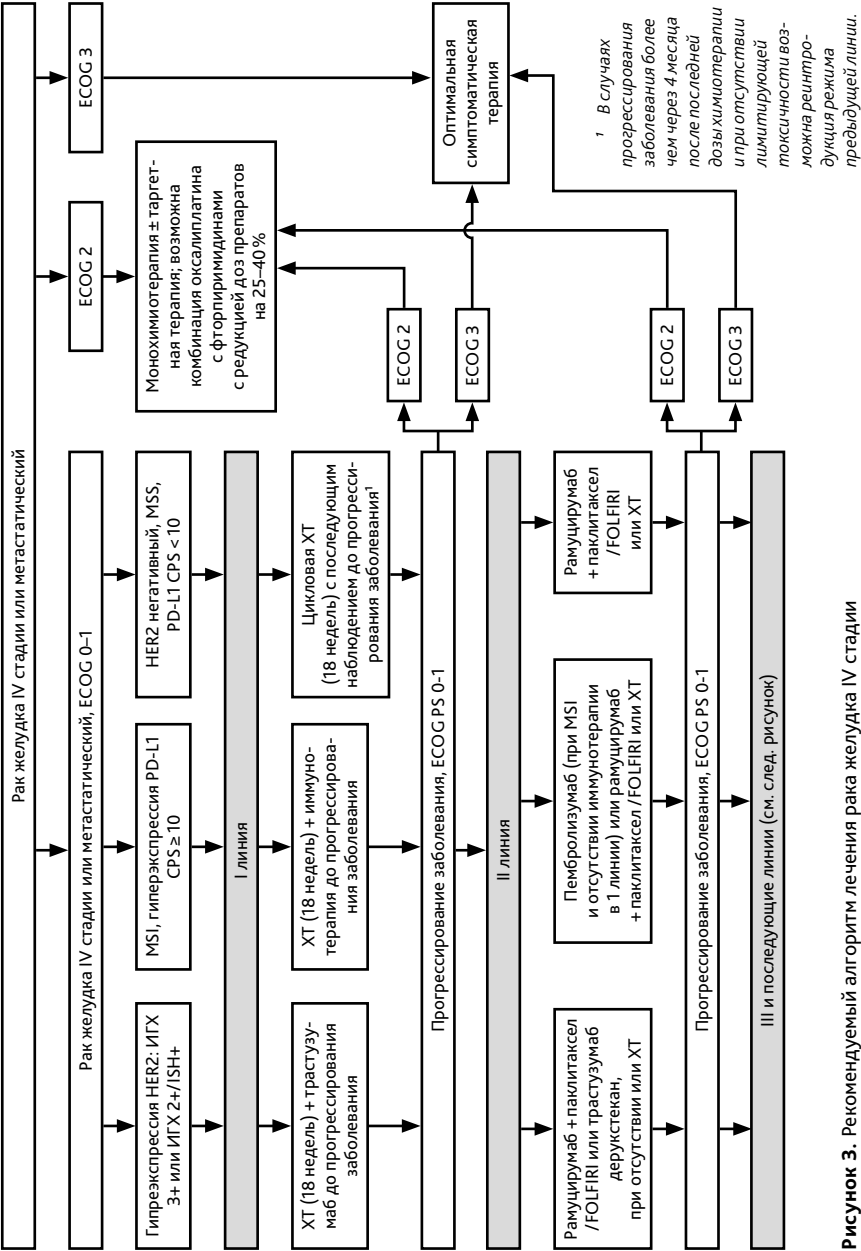


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм лечения рака желудка IV стадии

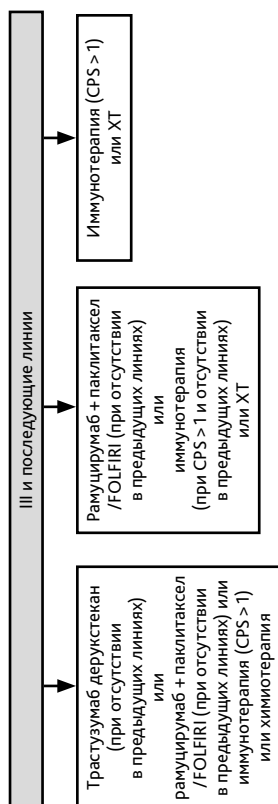


Рисунок 3 (продолжение). Рекомендуемый алгоритм лечения рака желудка IV стадии