

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Лядов В.К., Малихова О.А., Неред С.Н., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Хомяков В.М.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21

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.

Цитирование: Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).21

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 связи, 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. Группировка рака желудка по стадиям/прогностическим группам

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.										Стадирование РЖ по системе TNM, 7 редакция, 2010 г.									
Клиническое					Патоморфологическое					После неoadъювантной терапии					После неoadъювантной терапии				
Стадия	T	N	M	Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	урT	урN	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	I	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0		T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0		T2	N0	M0
	T1	N1	M0						T2	N0	M0		T1	N1	M0		T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0	IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0		T3	N0	M0
	T2	N1	M0		T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0
	T1	N2	M0						T3	N0	M0		T1	N2	M0		T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0	IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
	T3	N1	M0		T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0		T3	N1	M0
	T2	N2	M0						T3	N1	M0		T2	N2	M0		T2	N2	M0
	T1	N3	M0						T4a	N0	M0		T1	N3	M0		T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0	III	T3	N1, N2 или N3	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0		T4a	N1	M0
	T3	N2	M0		T4a	N1, N2 или N3	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0
	T2	N3	M0						T4a	N1илиN2	M0		T2	N3	M0		T2	N3	M0
									T4b	N0									
IIB	T4b	N0,	M0				IIB	T1	N3b	M0			T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
	N1							T2	N3b				N1				N1		
	T4a	N2	M0						T3	N3a	M0		T4a	N2	M0		T4a	N2	M0
	T3	N3	M0						T4b	N1илиN2	M0		T3	N3	M0		T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2,	M0					IIIC	T3	N3b	M0		T4b	N2	M0		T4b	N2	M0
	N3								T4a	N3b									
	T4a	N3	M0						T4b	N3a или	M0		T4a	N3	M0		T4a	N3	M0
									N3b										
IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	IVA	T4b	N _{любое}	M0	IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	IV	T _{любое}	N _{любое}	M1	IV	T _{любое}	N _{любое}	M1
				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 глубокой или эксцизионной биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, эндоскопии в узком спектре световой волны, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики);
- 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 (EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD);

- 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);
- исследование опухоли на MSI, PD-L1 CPS при подозрении или наличии диссеминации процесса для планирования иммунотерапии; статус MSI опухоли желательно определять и при операбельных формах для определения показаний к адъювантной ХТ;
- 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 РЖ IB–III стадий и обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка; лапароскопия должна сопровождаться забором материала для морфологического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток; 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, СА-19-9 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, 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 (стадией) 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 опрабельного 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 при сочетании таких признаков как экзофитно растущая аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки размером до 2 см, без изъязвления, с опухолевой инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a), включая рак *in situ*, отсутствием клинически определяемых (эндо-УЗИ, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах, отсутствием лимфоваскулярной инвазии. В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, выявления низкодифференцированных форм или наличия лимфовенозной 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). 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 адъювантной ХТ. Согласно результатам ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения дополнительной ХТ сомнительна при MSI-H, однако из-за небольшого количества больных с MSI-H в этих исследованиях окончательные выводы делать преждевременно.

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 опухолевых клеток в краях резекции, 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 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ. ХЛТ неэффективна при диффузном подтипе по классификации Laugen, 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 циклов до начала ЛТ	Количество циклов после ЛТ
Базовый режим				
5-фторурацил 425 мг/м ² в/в струйно + кальция фолиат 20 мг/м ² в/в струй- но; оба препарата в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни	Каждые 4 нед.	Первые 4 дня ЛТ + последние 3 дня ЛТ	1	2

Режим химиотерапии (без лучевой терапии)	Цикличность	Дни введения в комбинации с ЛТ	Количество циклов до начала ЛТ	Количество циклов после ЛТ
Альтернативные режимы				
Капецитабин 1650–2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приема в 1–14-й дни	Каждые 4 нед.	По 1250– 1650 мг/м ² /сут. внутрь в два прие- ма в дни ЛТ или непрерывно с 1-го по 35-й дни	1	2
Кальция фолинат 200 мг/м ² в/в ка- пельно 2 часа в 1-й, 2-й, 15-й, 16-й дни или 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа в 1-й и 15-й дни + 5-ФУ 400 мг/м ² в/в струйно + 5-фторурацил 600 мг/м ² в/в капельно 22 часа в/в ин- фузия в 1-й, 2-й, 15-й, 16-й дни	Каждые 4 нед.	–	1	2
5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия	–	Непрерывно с пер- вого до последнего дня ЛТ	–	–

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, показавших, что при MSI-H в опухоли адъювантная ХТ нецелесообразна. Однако из-за недостаточного количества пациентов с MSI H в этих исследованиях, окончательные выводы делать преждевременно.

3.1.3.1. Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях pT > 2pN0 и pTлюбое 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 15 лимфоузлов).

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка

Показана при опухоли cT > 1N0 и cTлюбое N+. Предпочтительной программой является режим FLOT: 4 курса предоперационно, операция — через 4–6 недель после окончания четвертого курса, через 8–12 недель после операции — проведение еще 4-х курсов в режиме FLOT вне зависимости от лечебного пато-

морфоza в опухолях. 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 недель после даты операции, максимально допустимый интервал до начала ХТ — 12 недель. (табл. 4).

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 неоперабельного 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

- Режимы ХТ, рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равноэффективными и взаимозаменяемыми;
- при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
- 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;
- 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; результаты клинических исследований II фазы свидетельствуют о высокой эффективности трехкомпонентной комбинации иринотекана, оксалиплатина и фторурацила (FOLFIRINOX) в качестве ХТ I линии при диссеминированном РЖ: частота объективных эффектов от 33 до 78 %, медиана времени до прогрессирования — от 7,3 до 11,9 мес. и медиана общей продолжительности жизни — от 11,9 до 17,4 мес. В настоящее время режим изучается в качестве периоперационного;

- согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 649 комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX или FOLFOX в 1-й 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.), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 мес.), что позволяет рекомендовать данную комбинацию в качестве первой линии лечения;
- целесообразность применения антрациклинов в терапии I линии подвергается сомнению: 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 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 моноклональной терапией с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния или режимов XELOX/FOLFOX с исходной редукцией доз препаратов на 25–30 % с эскалацией доз после улучшения состояния;

- при общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.

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 не доказана. 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, функциональное 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 равноэффективны во II линии ХТ. Вопрос о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остается открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы.

Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамцирумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом статистиче-

ски значимо увеличивает продолжительность жизни больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией или паклитакселом, в связи с чем предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. При прогрессировании болезни на фоне таксанов возможна комбинация рамуцирумаба с иринотеканом или режимом FOLFIRI. Длительность терапии II и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью, 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, доступности лекарственных препаратов, желания больного. Помимо химиопрепаратов 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 продолжительности жизни (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.
- По результатам международного рандомизированного клинического исследования II фазы INTEGRATE применение регорафениба по 160 мг/сут. в 1–21-й дни каждые 28 дней статистически значимо увеличило медиану времени без прогрессирования болезни по сравнению с плацебо с 3,9 до 11,1 нед. ($p < 0,0001$) при тенденции ($p = 0,06$) к значимому улучшению медианы продолжительности жизни с 19,4 до 25 нед.
- В РФ в 2021 г. 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 продолжительности жизни с 3,6 до 5,7 мес. ($p = 0,00029$). После регистрации может быть рекомендован к применению.

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 фолиат	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	
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 фолиат	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 фолиат	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	
ECX	Эпирубицин	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	60 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	1250 мг/м ² в сутки внутрь в два приема	1–21	
EOX	Эпирубицин	50 мг/м ² в/в	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в	1	
	Капецитабин	1250 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	1–21	
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	

Название режима	Препараты	Доза (мг/м²), способ введения	Дни введения	Цикличность
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	Цисплатин	40 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	2000 мг/м² в/в 48 часов	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 24 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	
N + XELOX (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5)⁴	Ниволумаб	360 мг	1	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин¹	100–130 мг/м² в/в	1	
	Капецитабин	2000 мг/м² внутрь в два приема	1–14	
N + mFOLFOX6 (только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5)⁴	Ниволумаб	240 мг	1	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м² в/в	1	
	Лейковорин	400 мг/м² в/в	1	
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
–	5-фторурацил	800 мг/м²/сут. в/в 24 часа	1, 2, 3, 4, 5	Каждые 3–4 нед.
–	Кальция фолинат	200 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в/в 46–48 часов	1	
–	Капецитабин	2000–2500 мг/м² в сутки внутрь в два приема	1–14	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	250 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Иринотекан	150–180 мг/м² в/в	1	Каждые 2 нед.
–	Доцетаксел	60–75 мг/м² в/в	1	Каждые 3 нед.
–	Паклитаксел	135–175 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-положительных вариантов.

3 Возможно увеличение времени инфузии до 48 часов.

4 Режим / препарат зарегистрирован в РФ, но не входит в клинические рекомендации, одобренные Мин-здравом РФ.

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
Регорафениб	по 80–160 мг/сут. внутрь	1–21	Каждые 28 дней
Трифлюридин-типирацил	по 35 мг/м ² внутрь 2 раза в день	1–5 и 8–12	Каждые 28 дней
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 мг/м ² в/в	1, 15 1, 15	Каждые 28 дней
Рамуцирумаб Иринотекан Кальция фолиат 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 1	Каждые 14 дней
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
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 фолиат 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 3,5 мес., регрессии отдаленных метастазов);
- 4) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения R0 операции. Описаны отдельные случаи длительного выживания больных после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга.

3.1.5.4.2. Внутривенная гипертермическая ХТ (HIPEC) и 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.