

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Коллектив авторов: Бесова Н. С., Бяхов М. Ю., Константинова М. М., Лядов В. К., Тер-Ованесов М. Д., Трякин А. А.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-273-288

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

Стадирование рака желудка (РЖ) осуществляется по классификации TNM (8-я редакция, 2017 г.) и основывается на результатах клинического обследования (сTNM); при отсутствии отдалённых 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 её границы (категория «Т»);
- 2) количество удалённых лимфатических узлов и количество лимфоузлов, поражённых метастазами (категория «N»); для определения категории «N» необходимо исследовать не менее 15 удалённых лимфатических узлов; поражение лимфоузлов печеночно-двенадцатиперстной связки, позади-поджелудочных, брыжеечных и парааортальных относят к отдалённым метастазам;
- 3) степень дифференцировки опухоли;
- 4) морфологический подтип по классификации Лаурена (диффузный, кишечный, смешанный, неклассифицируемый).

Цитирование: Бесова Н. С., Бяхов М. Ю., Константинова М. М., Лядов В. К., Тер-Ованесов М. Д., Трякин А. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 273–288

При выполнении оперативного лечения после ХТ, ЛТ или ХЛТ терапии к указанию стадии по TNM добавляется префикс «у», т.е. уpTNM.

Выбор лечебной тактики при кардиоэзофагеальной аденокарциноме основан на классификации Зиверта:

- тип I по Зиверту: аденокарцинома нижней трети пищевода (часто ассоциируется с пищеводом Барретта), центр которой локализуется в пределах от 1 до 5 см выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода;
- тип II по Зиверту: карцинома пищеводно-желудочного перехода, центр которой расположен на уровне зубчатой линии, т.е. в пределах 1 см выше и 2 см ниже анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (истинная карцинома кардии);
- тип III по Зиверту: карцинома субкардиального отдела, центр которой расположен в пределах от 2 до 5 см ниже анатомической границы пищеводно-желудочного перехода с распространением опухолевой инфильтрации выше, на зону кардиоэзофагеального перехода и нижних отделов пищевода.

Согласно классификации TNM 8-й редакции, кардиоэзофагеальные аденокарциномы I и II типов по Зиверту в локализованной (исходно операбельной) стадии классифицируют и лечат как рак пищевода, а лекарственное лечение распространённых и метастатических форм аналогично лечению диссеминированного РЖ. Кардиоэзофагеальную аденокарциному III типа по Зиверту независимо от стадии относят к РЖ, классифицируют и лечат в соответствии с принципами лечения РЖ.

В классификации TNM 8-й редакции характеристика параметров T, N и M осталась прежней, однако изменилась группировка по стадиям (прогностическим группам) (табл. 1). Кроме того, в классификации TNM 8-й редакции имеется клиническое и патоморфологическое стадирование, последнее является окончательным в определении стадии процесса (табл. 2). В связи с введением в рутинную практику неоадьювантной ХТ предусмотрено патоморфологическое стадирование для различной последовательности хирургического и лекарственного методов лечения:

- хирургическое вмешательство на первом этапе (pTNM);
- неоадьювантная лекарственная терапия на первом этапе (урTNM).

Сопоставление принципов стадирования в соответствии с классификацией TNM 7-й и 8-й редакций представлено в табл. 2.

Таблица 1. Классификация рака желудка по системе TNM (8-я редакция, 2017 г.)

Классификация TNM (AJCC, 2017 г.)	
T — характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено

Tis	Карцинома in situ (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжёлая 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 субсерозную оболочку без инвазии висцеральной брюшины или прилежащих структур; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печёночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры; при наличии опухолевой перфорации брюшины, покрывающей связки желудка или сальник, опухоль классифицируется как T4
T4	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры (интрамуральное распространение опухоли на 12-перстную кишку или пищевод не считается распространением на соседние структуры, но используется для характеристики «Т» в случае максимальной глубины инвазии в любой из этих областей)
T4a	Опухоль распространяется на серозную оболочку (висцеральная брюшина)
T4b	Опухоль распространяется на соседние структуры, такие как селезёнка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
N — характеристика регионарных лимфатических узлов (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 15 лимфоузлов)	
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
M — характеристика отдалённых метастазов	
M0	Отдалённые метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдалённых метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

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 (классификации TNM 7-ой редакции предусматривалось: G3 — низкодифференцированный рак; G4 — недифференцированный рак)

Таблица 2. Группировка рака желудка по стадиям/прогностическим группам

Классификация TNM 7-й редакции (2010 г.)				Классификация TNM 8-й редакции (2017 г.)				
				Клиническое стадирование				
Стадия	T	N	M	Стадия	cT	cN	cM	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	
IB	T2	N0	M0		T2	N0	M0	
	T1	N1	M0	IIA	T1	N1, N2, N3	M0	
IIA	T2	N1	M0		T2	N1, N2, N3	M0	
	T1	N2	M0		IIB	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0	T4a		N0	M0	
	T3	N1	M0	III		T3	N1, N2 или N3	M0
	T2	N2	M0			T4a	N1, N2 или N3	M0
	T1	N3	M0		IIIB	T4b	N0, N1	M0
IIIA	T4a	N1	M0	T4a		N2	M0	
	T3	N2	M0	T3		N3	M0	
	T2	N3	M0	IIIC	T4b	N2, N3	M0	
IIIB	T4b	N0, N1	M0		T4a	N3	M0	
	IV	Любое	Любое	M1	IVA	T4b	Любое	M0
IVB					Любое	Любое	M1	

Классификация TNM 8-й редакции (2017 г.), продолжение									
Патоморфологическое стадирование в случае хирургического лечения на первом этапе					Патоморфологическое стадирование в случае неoadъювантной терапии на первом этапе				
Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M		
0	Tis	N0	M0						
IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0		
IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0		
	T2	N0	M0		T3	N1	M0		
IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0		
	T2	N1	M0		T2	N1	M0		
	T3	N0	M0		T1	N2	M0		
IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0		
	T2	N2	M0		T3	N1	M0		
	T3	N1	M0		T2	N2	M0		
	T4a	N0	M0		T1	N3	M0		
IIIA	T2	N3a	M0		III	T4a	N1	M0	
	T3	N2	M0			T3	N2	M0	
	T4a T4b	N1 или N2 N0	M0	T2		N3	M0		
IIIB	T1	N3b	M0	T4b		N0	M0		
	T2	N3b		T4b		N1			
	T3 T4a	N3a N3a	M0	T4a		N2	M0		
	T4b	N1 или N2	M0	T3		N3	M0		
IIIC	T3 T4a	N3b N3b	M0	T4b		N2	M0		
	T4b	N3a или N3b	M0	T4b		N3			
				T4a		N3	M0		
IV	Тлюбое	Нлюбое	M1	IV		Тлюбое	Нлюбое	M1	

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);
- **клинический анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;**
- **биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек;**
- **ЭГДС** с множественной биопсией опухоли (не менее 6 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, а также 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);
- **эндо-УЗИ** является элементом клинического стадирования при локализованных процессах; выполняется при подозрении на ранний РЖ (Tis-T1), когда предполагается возможность выполнения эндоскопического лечения; является обязательным при планировании лечения в случае распространения опухоли на кардию и пищевод с целью объективной оценки уровня верхней границы поражения; исследование позволяет с высокой точностью определить глубину инвазии опухоли в стенку желудка (символ «Т»), оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов (символ «N»), прорастание опухоли в соседние структуры, при необходимости — выполнить пункционную биопсию;
- **гистологическое, цитологическое исследование биопсийного материала;**
- **определение в опухоли HER2** (при диссеминированном процессе);

- тестирование на наличие микросателлитной нестабильности (MSI/dMMR), PD-L1 при диссеминированных формах;
- **полипозиционное R-контрастное исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки** позволяет определить локализацию и протяжённость опухолевого поражения, выявить распространение процесса на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность стеноза; обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном РЖ, не рекомендуется при раннем РЖ; при диссеминированных формах выполняется с целью оценки степени и протяжённости стеноза для определения возможности стентирования;
- **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 отдалённых метастазов; точность метода при установлении стадии заболевания составляет 53%; является стандартом уточняющей диагностики при РЖ в большинстве развитых стран; в повседневной практике данные исследования могут быть отчасти заменены комплексным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза и R-графией грудной клетки в двух проекциях у пациентов с небольшой местной распространённостью опухолевого процесса или при недоступности КТ;
- **диагностическая лапароскопия показана при РЖ IB-III стадий и обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка;** выполняется для уточнения глубины поражения стенки желудка, в частности выхода опухоли на серозную оболочку, распространения её на соседние органы, выявления диссеминации по брюшине, наличия мелких субкапсулярных метастазов в печени, яичниках, клинически не выявляемого асцита; Для исследования труднодоступных зон брюшной полости и забрюшинного пространства используют лапароскопическую ультрасонографию. 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 выполняется отдельным больным, в тех случаях, когда с помощью стандартных методов обследования не удаётся снять подозрение на наличие отдалённых метастазов, подтверждение которых значимо меняет тактику лечения;
- биопсия отдалённых метастазов или подозрительных в отношении метастазов очагов под контролем УЗИ/КТ, когда их подтверждение меняет лечебную тактику;

- определение уровня СА724, РЭА, СА199 для динамического контроля в процессе лечения при диссеминированном РЖ;
- 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, УЗДГ сосудов (вен нижних конечностей), исследование свёртывающей системы крови, анализы мочи, консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, невролога и т.п.).

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 распространённостью (стадией) 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-распространённого операбельного рака желудка

3.1.1. Хирургическое лечение

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

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — более 90%). При экзофитно растущей аденокарциноме G1–2 размером до 2 см, без изъязвления, с опухолевой инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a), включая рак *in situ*, при отсутствии клинически определяемых (эндо-УЗИ, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах и лимфоваскулярной инвазии возможна эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка в сочетании или без диссекции подслизистого слоя. Такой вариант лечения обладает сопоставимой эффективностью со стандартным хирургическим лечением. 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 печёночной 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. Стадия 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 (предпочтительно) или адьювантной ХТ.

При невозможности хирургического вмешательства (противопоказания, местная распространённость, отказ пациента) рекомендуется проведение самостоятельной ХЛТ (принципы изложены в разделе 3.1.2) или ХТ по принципам лечения IV стадии заболевания.

При решении вопроса о назначении адьювантной или периоперационной ХТ при операбельных стадиях РЖ возможен учёт данных ретроспективного анализа исследований MAGIC и CLASSIC, показавших, что при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности в опухоли адьювантная ХТ не целесообразна.

3.1.2. Химиолучевая терапия

Может быть назначена в случае неадекватного объёма 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, объём лимфодиссекции.

В зону облучения включают ложе удалённой опухоли желудка / желудка, зону анастомоза ± (по усмотрению врача) область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли, глубиной инвазии в стенку желудка, морфологическим вариантом и т.д.

На первом этапе после операции проводятся 1–2 курса химиотерапии XELOX (предпочтительнее) или монотерапия фторпиримидинами (режим Мейо, капецитабин) с последующей одновременной ЛТ фракциями по 1,8 Гр 5 дней в неделю на протяжении 5 недель, СОД 45 Гр в комбинации с фторпиримидинами, по окончании комбинированного лечения продолжают адьювантную ХТ (XELOX или фторпиримидины) до суммарной продолжительности всей адьювантной терапии 6 месяцев.

При диффузном подтипе по классификации Lauren адьювантная ХЛТ не эффективна, в этом случае возможно назначение ХТ. ХЛТ может быть применена для лечения изолированных местных рецидивов, 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 ЛТ	Количество курсов после ЛТ
Базовый режим				
5-фторурацил 425 мг/м² в/в струйно + кальция фолиат 20 мг/м² в/в струйно; оба препарата — в 1–5-й дни	Каждые 4 нед.	Первые 4 дня ЛТ + последние 3 дня ЛТ	1	2
Альтернативные режимы				
Капецитабин по1650–2000 мг/м²/сут. внутрь за два приёма в 1–14-й дни	Каждые 4 нед.	По 1250–1650 мг/м ² /сут. внутрь за два приёма в дни ЛТ или непрерывно с 1-го по 35-й дни	1	2
В 1-й день: Кальция фолиат 400 мг/м ² в/в капельно 2 часа + 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно +5-фторурацил 2600 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 часов	Каждые 14 дней		2	4
5-фторурацил 200–250 мг/м ² /сут. в/в непрерывная 24-часовая инфузия		Непрерывно с первого до последнего дня ЛТ		

3.1.3. Лекарственная терапия

3.1.3.1. Адьювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Показана при опухолях pT3–4N0 и pTлюбоеN+ 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, проведённому в Южной Корее, Китае и Тайвани, адьювантная ХТ в дополнение к радикальной операции улучшает 5-летнюю безрецидивную выживаемость на 15%, 5-летнюю общую выживаемость — на 8%. По данным крупного мета-анализа GASTRIC абсолютное улучшение 5-летней общей выживаемости при комбинации хирургического лечения с адьювантной ХТ составило 5,8%, 5-летней безрецидивной выживаемости — 5,3%, 10-летней общей выживаемости — 7,4%.

Назначение адьювантной ХТ возможно при pT2N0 с признаками высокого риска рецидива (низкодифференцированный рак, лимфоваскулярная инвазия, перинеуральная инвазия, возраст менее 50 лет или отсутствие D2 диссекции).

3.1.3.2. Периоперационная химиотерапия рака желудка (предпочтительный вариант лечения)

Показана при опухоли cT>1N0 и cTлюбоеN+. Включает проведение 3 курсов предоперационной ХТ (режимы XELOX, CF, ECF, ECX, EOX или 4 курса FLOT), далее, при отсутствии признаков нерезектабельности, рекомендуется выполнение операции, после которой назначают ещё 3 курса (для режима FLOT — 4 курса), суммарное количество курсов пред- и послеоперационной ХТ с использованием однотипного режима составляет 6, для режима FLOT — 8 (табл. 4). В германском исследовании AIO проведение по 4 курса химиотерапии по программе FLOT до и после хирургии привело к достоверному увеличению общей выживаемости по сравнению с периоперационной химиотерапией режимом ECF.

3.1.4. Динамическое наблюдение после первичного лечения рака желудка

Под динамическим наблюдением подразумевают регулярное выяснение жалоб и физикальный осмотр больных (после мукозэктомий в дополнение к этому рекомендуется выполнение ЭГДС) по определённому 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.

3.2. Лекарственная терапия диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивирующего 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. Задачами противоопухолевой лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни больных и улучшение её качества.

3.2.1. Принципы системной лекарственной терапии I линии рака желудка:

- режимы ХТ, рекомендуемые для лечения РЖ и пищеводно-желудочного перехода, являются равноэффективными и взаимозаменяемыми;
- при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, сопутствующую патологию, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
- при гиперэкспрессии/амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включён 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;

- трёхкомпонентные режимы ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX) могут быть назначены больным в общем удовлетворительном состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), не обременённым сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии;
- 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, с коррекцией по показаниям;
- допускается назначение альтернативных режимов ХТ с учётом доступности лекарств, предпочтений больного и 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;
- больным в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести возможно начало лечения с монокимиотерапии с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния;
- при общем состоянии по шкале ECOG 3 балла, наличии тяжёлых сопутствующих заболеваний показана симптоматическая терапия.

3.2.2. Продолжительность лекарственной терапии

Рекомендуется проведение ХТ на протяжении 18 нед., т.е. 6 трёхнедельных или 9 двухнедельных циклов ХТ I линии с последующим наблюдением до прогрессирования болезни. Целесообразность поддерживающей ХТ фторпиримидинами не доказана. Возможно проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни или развития непереносимой токсичности. При HER2-позитивном РЖ и пищеводно-желудочного перехода после окончания ХТ рекомендуется продолжать терапию трастузумабом до прогрессирования болезни.

3.2.3. Тактика лекарственной терапии при прогрессировании болезни в процессе или после окончания I линии лечения / адьювантной ХТ

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 тяжёлых 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 перекрёстной резистентности и токсичности;
- эффективность режима I линии;
- длительность интервала без лечения, который исчисляется от даты введения последней дозы препаратов I линии или адьювантной ХТ до момента регистрации прогрессирования процесса на основании жалоб и/или данных объективных методов обследования.

При прогрессировании болезни через ≥ 3 мес. окончания ХТ I линии (для адьювантной ХТ — через 6 и более мес.) возможна реиндукция режима I линии лечения. При регистрации прогрессирования на фоне ХТ I линии или адьювантной ХТ или в течение интервала без лечения менее 3 мес. от даты окончания I линии лечения (для адьювантной 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 преимуществах комбинированной терапии по сравнению с монотерапией остаётся открытым. Результаты сравнительных клинических исследований противоречивы. Согласно результатам рандомизированных исследований применение рамуцирумаба в монорежиме (в сравнении с оптимальной симптоматической терапией) или в комбинации с паклитакселом (в сравнении с монотерапией паклитакселом) статистически значимо увеличивает продолжительность жизни больных; предпочтительно назначение комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. 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 учётом функционального статуса больного, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности лекарственных препаратов.

Пембролизумаб рекомендуется к применению во II (при CPS>10) и последующих линиях (при CPS>1) лечения РЖ. Наибольшую эффективность препарат демонстрирует при высоком уровне микросателлитной нестабильности в опухоли.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы I линии химиотерапии рака желудка

Название режима	Препараты	Доза, способ введения	Дни введения	Цикличность
Комбинированные режимы химиотерапии				
CF	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 4 нед.
	5-фторурацил	1000 мг/м ² в/в 24 часа	1–5-й	
IF	Иринотекан	80 мг/м ² в/в	1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й, 35-й	Каждые 8 нед.
	Кальция фолинат	500 мг/м ² в/в	1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й, 35-й	
	5-фторурацил	2000 мг/м ² в/в 24 часа	1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й, 35-й	
FOLFIRI	Иринотекан	180 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1-й	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46 часов	1-й	
XP	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–14-й	
XELOX	Оксалиплатин ¹	100–130 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Капецитабин	2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–14-й	
mFOLFOX6	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	Кальция фолинат	400 мг/м ² в/в	1-й	
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46 часов	1-й	
T-XP ²	Трастузумаб ²	6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	80 мг/м ² в/в	1-й	
	Капецитабин	2000 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–14-й	
ESX	Эпирубидин	50 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	60 мг/м ² в/в	1-й	
	Капецитабин	1250 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–21-й	
EOX	Эпирубидин	50 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Оксалиплатин	130 мг/м ² в/в	1-й	
	Капецитабин	1250 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–21-й	
DCF	Доцетаксел	75 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Цисплатин	75 мг/м ² в/в	1-й	
	5-фторурацил	750 мг/м ² в/в 24 часа	1–5-й	

Название режима	Препараты	Доза, способ введения	Дни введения	Цикличность
mDCF	Доцетаксел	40 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	Цисплатин	40 мг/м ² в/в	1-й	
	5-фторурацил	2000 мг/м ² в/в 48 часов	1-й	
FLOT	Доцетаксел	50 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	Оксалиплатин	85 мг/м ² в/в	1-й	
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1-й	
	5-фторурацил ³	2600 мг/м ² в/в 24 часа	1-й	
Монотерапия (только для пожилых и ослабленных больных)				
	5-фторурацил	800 мг/м ² в/в 24 часа	1–5-й	Каждые 3–4 нед.
	Кальция фолинат	200 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	5-фторурацил	400 мг/м ² в/в струйно + 2400 мг/м ² в/в 46–48 часов	1-й	
	Капецитабин	2000–2500 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1–14-й	Каждые 3 нед.
	Иринотекан	250 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
	Доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
	Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1-й, 8-й, 15-й	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, способ введения	Дни введения	Цикличность
Монотерапия			
Иринотекан	250–300 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
Иринотекан	150–180 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 2 нед.
Доцетаксел	60–75 мг/м ² в/в 1-й	Каждые 3 нед.	
Паклитаксел	135–175 мг/м ² в/в	1-й	Каждые 3 нед.
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1-й, 8-й, 15-й	Каждые 4 нед.
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1-й, 15-й	Каждые 4 нед.
Пембролизумаб	200 мг	1-й	Каждые 3 нед.
Комбинированные режимы			
Рамуцирумаб	8 мг/кг в/в	1-й, 15-й	Каждые 4 нед.
Паклитаксел	80 мг/м ² в/в	1-й, 8-й, 15-й	

Препарат	Доза, способ введения	Дни введения	Цикличность
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в	1-й 1-й	Каждые 2 нед.
Иринотекан Капецитабин	200–250 мг/м ² в/в 1500 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1-й 1–14-й	Каждые 3 нед.
Доцетаксел Капецитабин	60–70 мг/м ² 1500 мг/м ² /сут. внутрь в два приёма	1-й 1–14-й	Каждые 3 нед.
Этопозид Кальция фолинат 5-фторурацил	80–120 мг/м ² в/в 30 мг/м ² в/в 500 мг/м ² в/в 1–3-й	1–3-й 1–3-й	Каждые 3–4 нед.

3.2.4. Особые клинические ситуации

3.2.4.1. Хирургическое лечение

Хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично неоперабельном местнораспространенном или диссеминированном/метастатическом РЖ рутинно не рекомендуется, т.к. эта процедура не увеличивает продолжительность жизни. Исключение составляют следующие клинические ситуации, при которых может быть рассмотрен вопрос о паллиативной резекции желудка/гастрэктомии:

- 1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т.д.);
- 2) переход первично неоперабельного местнораспространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии.

В публикациях встречается описание отдельных случаев длительного выживания больных с олигометастатической болезнью в результате удаления солитарных метастазов в печени или забрюшинных лимфоузлах, или лёгких, или метастазов Крукенберга. Однако, подобные случаи редки, являются исключением и рассматриваются в строго индивидуальном порядке.

3.2.4.2. Внутрибрюшинная гипертермическая ХТ рутинно не рекомендуется, возможна только в рамках клинических исследований.

3.2.4.3. Перстневидноклеточный РЖ отличается крайне неблагоприятным прогнозом и меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ. Лечение назначают в соответствии со стандартными рекомендациями, отдельных рекомендаций не разработано.