**ГЛАВА 8**

**РАК ЖЕЛУДКА (С16)**

**8.1. Основные статистические показатели С16 (таблица 8.1).**

Таблица 8.1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Число** | |
| 2011 | 2016 |
| Число вновь выявленных случаев заболевания | 3161 | 2843 |
| Заболеваемость на 100000 населения (грубый интенсивный показатель) | 33,4 | 29,9 |
| Диагноз установлен в I стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 17,2 | 15,7 |
| Диагноз установлен в II стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 25,1 | 23,0 |
| Диагноз установлен в III стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 24,8 | 24,0 |
| Диагноз установлен в IV стадии заболевания (% к вновь выявленным случаям) | 32,9 | 37,3 |
| Прожили менее года с момента установления диагноза из числа заболевших в предыдущем году (одногодичная летальность  в %) | 50,4 | 44,9 |
| Умерло от злокачественных новообразований | 2091 | 1824 |
| Смертность на 100000 населения грубый интенсивный показатель | 22,1 | 19,2 |
| Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели) | 66,2 | 64,2 |
| Число пациентов, состоящих на учете на конец года | 12140 | 11025 |
| Из них состоящих на учете 5 и более лет, % | 57,3 | 56,0 |

Наилучшие успехи отмечены при хирургическом лечении раннего рака желудка, когда опухоль ограничена слизистым и подслизистым слоями стенки желудка. Так, 5-летняя выживаемость составляет при поражении слизистой оболочки 85-92%, подслизистой — 68-78%.

К наиболее прогностически неблагоприятным факторам большинство авторов относят прорастание опухолью всей стенки желудка, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, локализацию в проксимальном отделе желудка, инфильтративный тип роста и др.

Так, при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов 5-летняя выживаемость составляет 34-62%, а при их наличии — 8-36%; при прорастании опухолью серозной оболочки — 10-39%; при локализации опухоли в дистальных отделах желудка — 39-61%, в проксимальном — 23-42%, а при тотальном поражении — 15%.

В целом, после потенциально радикальных операций у 16-80% пациентов развиваются изолированные рецидивы или рецидивы в сочетании с отдаленными метастазами. По данным клинико-инструментального исследования, местно-регионарные рецидивы диагностируются у 16-25% пациентов, по данным повторных оперативных вмешательств — у 5-54%, по секционным находкам — до 68-80%.

**8.2. Международная гистологическая классификация рака желудка (ВОЗ 2010) (таблица 8.2).**

Таблица 8.2

|  |  |
| --- | --- |
| Аденокарцинома | 8140/3 |
| кишечный тип | 8144/3 |
| диффузный тип | 8145/3 |
| Папиллярная аденокарцинома | 8260/3 |
| Тубулярная аденокарцинома | 8211/3 |
| Муцинознаяаденокарцинома | 8480/3 |
| Перстневидноклеточнаяаденокарцинома | 8490/3 |
| Аденоплоскоклеточный рак | 8560/3 |
| Плоскоклеточный рак | 8070/3 |
| Мелкоклеточный рак | 8041/3 |
| Недифференцированный рак | 8020/3 |
| Другие формы рака |  |

Рак желудка подразделяют на 2 основные категории: ранний (early gastric cancer) и распространенный (advanced gastric cancer). Ранний рак желудка – опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или подслизистым слоем, вне зависимости от состояния в регионарных лимфатических узлах. В зависимости от глубины инвазии опухоли ранний рак подразделяют на внутрислизистый (mucosal — m) и подслизистый (submucosal — sm). Опухоль, проникающая в мышечный слой стенки желудка и глубже, называется распространенной, если при этом нет отдаленных метастазов (М0) – местно-распространенной (locallyadvancedgastriccancer), если они есть (М1) – распространенной метастатической.

**8.3. Макроскопическая классификация раннего рака желудка (T1N0-3M0).**

Тип 0-I (protruding)– возвышенный (высота опухоли в два и более раза превышает толщину слизистой оболочки).

Тип 0-II (superﬁcial) – поверхностный:

0-IIa (superﬁcialelevated) – приподнятый тип;

0-IIb (superﬁcial ﬂat) – плоский тип;

0-IIc (superﬁcialdepressed) – углублённый.

Тип 0-III (excavated) – изъязвлённый (язвенный дефект слизистой оболочки).

**8.4. Макроскопическая классификация распространенного рака желудка.**

Тип 1 (mass) – полиповидный или грибовидный;

Тип 2 (ulcerative) – экзофитный изъязвленный или блюдцеобразный;

Тип 3 (inﬁltrative ulcerative) – язвенно-инфильтративный;

Тип 4 (diffuse inﬁltrative) – диффузно-инфильтративный (одной из форм является Linitis plastic);

Тип 5 (unclassiﬁable) – неклассифицируемые опухоли.

**8.5. Классификация TNM. (**ICD-O-3 C16, 8-ое издание, 2016 г.).

8.5.1. Правила классификации

Классификация применима только для рака желудка. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза. Опухоль, эпицентр которой находится в пределах проксимальных 2см от кардии (SiewertI/II) c вовлечением кардиоэзофагеального перехода, классифицируются согласно классификации рака пищевода. Все другие опухоли с эпицентром в желудке, расположенном на расстоянии дистальнее 2см от пищеводно-желудочного соединения с или без распространения на кардиоэзофагеальный переход классифицируются как рак желудка.

8.5.2. Процедурами оценки категорий T, N и M являются:

|  |  |
| --- | --- |
| Категории T | Физикальное обследование, методы визуализации, эндоскопия и/или интраоперационное исследование |
| *Категории N* | Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование |
| *Категории M* | Физикальное обследование, методы визуализации и/или интраоперационное исследование |

**8.5.3. Анатомические части.**

Кардия (С16.0)

Дно (С16.1)

Тело (С16.2)

Антральный (С16.3) и пилорический (С16.4) отделы

**8.5.4. Регионарные лимфатические узлы.**

Регионарными лимфоузлами для рака желудка являются перигастральные узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) или большой (2, 4а, 4б, 6) кривизны, вдоль левой желудочной (7), общей печеночной (8), селезёночной (10, 11) и чревной (9) артерий, а также гепатодуоденальные узлы (12) (рисунок 8.1).

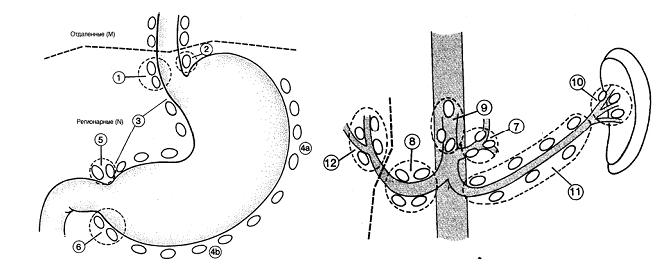


Рисунок 8.1 — Регионарные лимфатические узлы

Поражение других внутрибрюшинных лимфоузлов, таких как ретропанкреатических, мезентериальных и парааортальных, классифицируется как отдаленные метастазы.

**8.5.5. Клиническая классификация TNM.**

**8.5.5.1. Т – первичная опухоль.**

|  |  |
| --- | --- |
| ТХ | недостаточно данных для оценки первичной опухоли |
| Т0 | первичная опухоль не определяется |
| Tis | Карцинома in situ: внутриэпителиальная опухоль без инвазии собственной пластинки слизистой оболочки, дисплазия высокой степени |
| Т1  Т1а  Т1b | Опухоль поражает собственную пластинку слизистой оболочки, мышечную пластинку слизистой оболочки или подслизистый слой  Опухоль поражает собственную пластинкуили мышечную пластинку слизистой оболочки  Опухоль поражает послизистый слой |
| Т2 | Опухоль поражает мышечную оболочку |
| Т3 | Опухоль поражает субсерозный слой |
| Т4 | Опухоль перфорирует серозную оболочку или поражает прилегающие структуры1,2,3 |
| Т4а | Опухоль прорастает серозную оболочку |
| Т4b | Опухоль распространяется на соседние структуры1,2 |

**Внимание:**1. Соседними структурами желудка являются селезёнка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка забрюшинное пространство.

2. Внутристеночное распространение на двенадцатиперстную кишку или пищевод классифицируется по глубине наибольшей инвазии в любую из этих областей, включая желудок.

3. Опухоль, проникающая в желудочно-ободочную или желудочно-печеночную связки, либо большой или малый сальник без перфорации висцеральной брюшины, покрывающей эти структуры, классифицируется как Т3.

**8.5.5.2. N – регионарные узлы.**

|  |  |
| --- | --- |
| NХ | недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов |
| N0 | нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов |
| N1 | Метастазы в 1-2 регионарных лимфоузлах |
| N2 | Метастазы в 3-6 регионарных лимфоузлах |
| N3 | Метастазы в 7 или более регионарных лимфоузлах  N3а - Метастазы в 7-15 регионарных лимфоузлах |
|  | N3b - Метастазы в 16 или более регионарных лимфоузлах |

**8.5.5.3. М – отдаленные метастазы.**

М0 - нет признаков отдаленных метастазов.

М1 - имеются отдаленные метастазы.

**Внимание:** Отдаленные метастазы включают диссеминацию по брюшине и диссеминаты в большом сальнике, подтвержденные цитологически, и не рассматриваются как распространение опухоли на прилегающие структуры.

**8.5.6. Патологическая классификация pTNM.**

Категории pT и pN соответствуют категориям T и N. См. стр. ххдля рМ.

|  |  |
| --- | --- |
| **pN0** | Гистологическое заключение о состоянии регионарных лимфоузлов должно быть основано на исследовании 16 или более лимфатических узлов. Если в исследованных лимфатических узлах нет метастазов, но их количество менее 16 – случай классифицируется как pN0 (независимо от общего количества, удаленного и исследованного) |

**8.5.7. Клиническая группировка по стадиям.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Стадия I | T1,T2 | NO | MO |
| Стадия IIA | T1,T2 | N1, N2, N3 | MO |
| Стадия IIB | T3, T4a | NO | MO |
| Стадия III | T3, T4a | N1,N2, N3 | MO |
| Стадия IVA | T4b | Любая N | MO |
| Стадия IVB Any T | | Любая N | Ml |

**8.5.8. Патологическая группировка по стадиям.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стадия 0 | Tis | N0 |  | M0 |
| Стадия IA | T1 | N0 |  | M0 |
| Стадия IB | T1  T2 | N1  N0 |  | M0  M0 |
| Стадия IIA | T1  T2  T3 | N2  N1  N0 |  | M0  M0  M0 |
| Стадия IIB | T1  T2  T3  T4а | N3а  N2  N1  N0 |  | M0  M0  M0  M0 |
| Стадия IIIA | T2  T3  T4а  T4b | N3а  N2  N1,2  N0 |  | M0  M0  M0  M0 |
| Стадия IIIB | T1,2  T3, 4a  T4b | N3b  N3a  N1,2 |  | M0  M0  M0 |
| Стадия IIIC | T3,4a  T4b | N3b  N3a, N3b |  | M0  M0 |
| Стадия IV | Любая T | Любой N |  | M1 |

**Внимание!**

AJCC публикует прогностические группы для аденокарциномы и плоскоклеточного рака после неоадъювантной терапии (категории с префиксом «y»).

**8.5.9. Прогностические факторы – желудок.**

Прогностические факторы выживаемости при раке желудка (таблица 8.3)

Таблица 8.3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Прогностический фактор** | **Связанные с опухолью** | **Связанные с пациентом** | **Связанные с операцией** |
| Существенный | T, N, M категории  HER2 статус |  | Остаточная болезнь: R0, R1 или R2 |
| Дополнительный | Локализация опухоли: проксимальная или дистальная. Гистологический тип. Инфильтрация сосудов. | Возраст | Степень резекции |
| Новые и перспективные | Молекулярный профиль | Раса: азиатская или неазиатская |  |

**8.6. Диагностические мероприятия.**

План обследования включает изучение жалоб и анамнеза заболевания, общее физикальное обследование, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр гинеколога у женщин, стандартные лабораторные тесты (группа крови, резус-фактор, серореакция на сифилис, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (белок, креатинин, мочевина, билирубин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза, электролиты - K, Na, Ca, Cl)), коагулограмма по показанием, функциональные тесты, состав которых определяется выраженностью сопутствующей патологии (ЭКГ, исследование функции внешнего дыхания, эхокардиография, холтеровское мониторирование, исследование ФВД, УЗИ сосудов (вен нижних конечностей, ультразвуковая допплерография сосудов и т.д.), а также консультация узких специалистов(по показанием с учетом сопутствующей патологии).

Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта с множественной биопсией из опухоли и морфологическим исследованием биопсионного материала.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с целью определения глубины инвазии, проксимальных (особенно при распространении опухоли на кардию и пищевод) и дистальных границ опухоли, состояния регионарных лимфатических узлов при планировании эндоскопического хирургического лечения раннего рака желудка.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и надключичных зон (при подозрении на метастатическое поражение).

Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с пероральным контрастированием (по показаниям).

Рентгенография органов грудной клетки.

КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием (по показаниям).

Лапароскопическое исследование показано для исключения диссеминации по брюшине, особенно в случаях при прорастании опухолью серозной оболочки, тотального и субтотального поражения опухолью желудка, поражения регионарных лимфатических узлов, подозрения на наличие отдаленных метастазов в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Обязательный элемент – биопсия брюшины с морфологическим исследованием, а также цитологическое исследование промывных вод брюшной полости для выявления диссеминации опухоли по брюшине и/или свободных опухолевых клеток в перитонеальных смывах. Лапароскопия не проводится, если планируется паллиативные хирургические вмешательства.

Тестирование биоптата опухоли на HER2-neu у пациентов с наличием отдаленных метастазов (при планировании таргетной терапии).

Дополнительные исследования выполняются по клиническим показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, сцинтиграфия костей скелета, пункция патологических образований под контролем УЗИ с последующим морфологическим исследованием, стернальная пункция или трепан-биопсия подвздошной кости (при подозрении на метастатическое поражение костного мозга), ПЭТ-КТ.

**8.7. Общие принципы лечения.**

Выбор индивидуальной лечебной тактики пациентов, страдающих раком желудка, определяется распространённостью опухолевого процесса (стадией), наличием сопутствующей патологии мультидисциплинарной командой с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога, терапевта и анестезиолога на основании данных предоперационного обследования с определением прогностической группы заболевания и функционального состояния.

Условно пациенты могут быть разделены на три прогностические группы:

1. Ранний рак желудка, 0-IA стадии. В данной группе имеется возможность выполнения органосохранныхи функционально-щадящих вариантов лечения (эндоскопическая резекция слизистой, экономные резекции желудка). Прогноз благоприятный.

2. Местно-распространенный резектабельный рак желудка, IB–III стадии. В данной группе пациенты подлежат выполнению хирургическому или комбинированному лечению. Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса.

3. Местно-распространённый нерезектабельный и генерализованный рак желудка. В данной группе пациентам проводят химиотерапевтическое или симптоматическое лечение. Прогноз неблагоприятный.

**8.7.1. Алгоритм лечения пациентов, страдающих раком желудка.**

Показанием к хирургическому лечению рака желудка является установление диагноза операбельного рака желудка при отсутствии противопоказаний к операции (таблица 8.4).

Таблица 8.4

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ранний рак,  0-IА стадии (Tis-1NxM0) | | местно-распространенный рак,  IB-III стадий (T2-4NxM0) | | генерализованный и нерезектабельный рак желудка:  IV стадии  (T1-4NхM1) |
| Tis–1aNхM0  тип 0-I, 0-IIa-bдо 2 см | T1a> 2см или Тип 0-IIc,  Тип 0-III, Т1bNхM0 |  | |  |
|  |  |
| эндоскопическая резекция  слизистой/  подслизистая диссекция | резекция желудка/  гастрэктомия,  лимфодис-секция D1+ (D1+№7; 8а; 9) | резекция желудка/гастрэктомия,  лимфодиссекцияD2 | | паллиативные хирургические вмешательства |
|  | | T2-4NХM0 | sT3-4NХM0 |  |
|  |  | химиотерапия |
| адъювантная  химиолучевая терапия  или  химиотерапия | целесообразно проведение интраопера-ционной перфузионной термохимио-терапии |
|  | |
|  |
| наблюдение | | | | |

**8.7.2 Эндоскопическое лечение раннего рака желудка**.

Варианты эндоскопического лечения:

* Эндоскопическая резекция слизистой (endoscopic mucosal resection -EMR);
* Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией подслизистого слоя (endoscopic submucosal dissection - ESD).

Стандартные показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

* инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки (T is, T1a);
* размер опухоли до 2 см без изъязвления (I-IIa,b), до 1 см (IIс);
* отсутствие изъязвлений и рубцовых изменений;
* аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки (G1-2);
* отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0);
* возможность выполнения R0 резекции;
* отсутствие лимфоваскулярной инвазии.

Расширенные показания к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

* высокий операционно-анестезиологический риск открытого хирургического вмешательства;
* отказ от хирургического лечения;
* наличие опухоли внутри слизистого слоя без рубцовых изменений независимо от размеров и опухоли до 3,0 см с наличием рубцовых изменений;
* опухоли с инфильтрацией подслизистого слоя до 3,0 см.

Обязательным критерием радикальности эндоскопического вмешательства является полнота резекции. Следует отметить, что даже при соблюдении всех показаний к эндоскопической резекции слизистой частота неполных (нерадикальных) резекций выше, чем после традиционных операций. Патологоанатомическое исследование удаленных образов должно включать оценку макроскопических данных, размера, гистологическоготипа, степени опухолевой инвазии, лимфоваскулярной инвазии, краев резекции. При выполнении всех этих требований процедура считается лечебной.

К факторам, ограничивающим применение эндоскопической резекции, следует отнести трудности установления истинной стадии процесса, несовпадение макроскопических и гистологических границ опухоли, мультицентрическое её расположение, высокий риск развития рецидива опухоли. В таких случаях основным методом лечения резектабельного рака желудка является хирургический.

**8.7.3. Хирургическое лечение.**

Главное условие радикальности операции заключается в удалении единым блоком пораженного опухолью желудка или соответствующей его части с обоими сальниками и регионарными лимфоузлами с окружающей их клетчаткой.

Основными радикальными хирургическими операциями при раке желудка являются субтотальная дистальная, субтотальная проксимальная резекция желудка, гастрэктомия.

Выбор объема оперативного вмешательства определяется локализацией опухоли, макроскопическим типом, а также гистологическим строением.

Показанием к выполнению дистальной субтотальной резекции желудка является наличие экзофитной опухоли или небольшой инфильтративной опухоли в нижней трети желудка.

Показанием к выполнению проксимальной субтотальной резекции желудка является наличие раннего рака желудка в его верхней трети без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный сегмент пищевода.

Во всех остальных случаях рака желудка показана гастрэктомия, что связано с биологическими особенностями распространения раковых клеток.

При экзофитной форме роста опухоли (типы I-II по Borrmann) линия резекции желудка в проксимальном направлении должна пролегать в 5 см от видимой границы опухоли, а при эндофитной форме роста (типы III-IV по Borrmann) – в 8-10 см. Дистальная граница резекции должна пролегать не менее чем в 3 см от видимой или пальпируемой границы опухоли. Поскольку эндоскопическое и рентгенологическое определение границ опухоли с диффузно-инфильтративным типом роста затруднено, решение о выполнении субтотальной резекции желудка необходимо принимать с большой осторожностью и только на основании результатов клинико-инструментального исследования (фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование, эндосонография), а также интраоперационного морфологического исследования границ резекции – пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

При прорастании опухоли в соседние органы (селезенка, кишечник, печень, диафрагма, поджелудочная железа, надпочечник, почка, брюшная стенка и забрюшинное пространство) без признаков отдаленного метастазирования выполняют их удаление или резекцию единым блоком.

Следует по возможности избегать выполнения спленэктомии, поскольку принципиальное удаление селезенки как компонента расширенной лимфодиссекции не улучшает отдаленные результаты лечения и достоверно повышает частоту послеоперационных осложнений и летальности.

Показанием к спленэктомии являются прорастание опухолью, метастатическое поражение лимфатических узлов ворот селезенки, интраоперационная травма.

Объем лимфодиссекции: D2 – удаление лимфоузлов № 1-12 с клетчаточными пространствами гепатодуоденальной связки, вокруг чревной трифуркации, поверх поджелудочной железы по ходу общей печеночной и селезеночной артерий. При лимфодиссекции в объеме D2 удаляется не менее 16 (оптимально 25) регионарных лимфоузлов.

D1-лимфодиссекция является эффективной у пациентов ранним раком желудка, локализованным в пределах слизистой оболочки, размером менее 4,0 см, при высокодифференцированных опухолях, без метастазов в лимфоузлах. D1-лимфодиссекция также допустима при опухолях размером менее 1,0 см с инфильтрацией подслизистого слоя.

При опухолях T1 возможно выполнение лимфодиссекции в объеме D1+, которая включает удаление перигастральных и лимфатических узлов №7; 8а; 9.

Перед хирургическим вмешательством (исключение ранний рак желудка) желательно выполнение диагностической лапароскопии, в ходе которой оценивают наличие диссеминатов по брюшине, отдаленных метастазов, местная распространенность первичной опухоли. Обязательный компонент – забор смывов с брюшины для цитологического исследования на предмет наличия свободных опухолевых клеток.

Противопоказание к выполнению операции – наличие множественных отдаленных метастазов. Операцию в этих случаях выполняют только по жизненным показаниям – осложненное течение опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз). Лимфодиссекция не выполняется.

С целью улучшения функциональных результатов хирургического лечения, а следовательно, и качества жизни у пациентов ранним раком желудка возможно выполнение органосохраняющих (функционально-сберегающих) операций – секторальная (сегментарная, клиновидная) резекция желудка, модифицированные радикальные резекции желудка, проксимальная резекция желудка с сохранением блуждающего нерва, дистальная резекция желудка с сохранением привратника, а также лапароскопические операции, которые могут быть рекомендованы как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами.

**8.7.4. Комбинированное и комплексное лечение**.

С целью улучшения отдаленных результатов хирургического вмешательства применяются различные варианты комбинированного и комплексного лечения с использованием в качестве дополнительного противоопухолевого воздействия – ионизирующего излучения и/или противоопухолевых лекарственных средств.

У пациентов с инвазией опухолью серозной оболочки желудка или переходом опухоли на соседние структуры, соответствующим (sT4a-b) для профилактики последующего прогрессирования заболевания с диссеминацией опухоли по брюшине целесообразно проведение интраоперационной перфузионной термохимиотерапии с использованием цисплатина 50 мг/м2.

**8.7.4.1. Адъювантная химиолучевая терапия.**

ХЛТ (режим SWOG9006/INT0116) начинают через 3-6 недель после операции. Лечение включает в себя химиотерапию (ХТ) 5-фторурацилом 425 мг/м2/сут и лейковарином 20 мг/м2/сут 1-5 дни, и через 28 дней с первого дня лечения – начало лучевой терапии (ЛТ) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр, причем в первые 4 и последние 3 дня ЛТ проводят ХТ по схеме 5-фторурацил 400 мг/м2/сут и лейковарин 20 мг/м2/сут. Через месяц после окончания ЛТ проводят 2 курса ХТ по схеме 5-фторурацил 425 мг/м2/сут и лейковарин 20 мг/м2/сут 1-5 дни, интервал между курсами 28 дней. При возникновении токсичности 3-4 степени уменьшают дозу 5-фторурацила. ЛТ 3D-конформная, фотонным излучением, в объем облучения включают ложе опухоли, зоны регионарных лимфоузлов и, при опухолевом прорастании верхней трети желудка, левый купол диафрагмы. Для каждой локализации опухоли регионарными считают лимфоузлы, соответствующие 1-2 группам по японской классификации рака желудка с включением верхних парааортальных лимфоузлов; при поражении нескольких отделов желудка включают зоны регионарных лимфоузлов, относящиеся к каждому пораженному отделу. В качестве ХТ может быть использован капецитабин в дозировке 1000 мг/м2/сут 1-14 дни, перерыв 15-21 дни, на время ЛТ дозу его уменьшают до 625 мг/м2/сут.

Альтернативным методом ХЛТ является режим гипофракционирования дозы с использованием пероральных фторпиримидиновых лекарственных средств (ПФП). Включает ЛТ в РОД 4 Гр с дневным расщеплением дозы с интервалом 6-8 часов, 5 дней в неделю, до СОД 32 Гр (эквивалентна 46 Гр при стандартном фракционировании дозы), и ХТ на протяжении 5 месяцев одним из ПФП (тегафур 10-15 мг/кг/сут непрерывно или капецитабин 625 мг/м2/сут 1-14 дни, перерыв 15-21 дни). Начало ЛТ через 28-42 дня после операции, ХТ – за 24 часа до первого сеанса ЛТ. Вовлечение верхней трети желудка в опухолевый процесс являетсянеблагоприятным фактором, при котором ХЛТ в режиме гипофракционирования не улучшает отдаленные результаты лечения.

**8.7.4.2. Адъювантная химиотерапия.**

Режим XELOX (CAPOX) начинают через 4-6 недель после операции при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинико-лабораторных показателей. Продолжительность адъювантной химиотерапии составляет 6 месяцев.

**8.7.4.3. Системная химиотерапия.**

Стандартных схем химиотерапевтического лечения пациентов, страдающих раком желудка IV стадии, нет. Схемы химиотерапии, рекомендуемые для лечения пациентов, страдающих раком желудка, по эффективности одинаковы и взаимозаменяемыми. При назначении лечения учитывается общий статус пациента, наличие сопутствующей патологии, токсичность схем химиотерапии, HER2-статус опухоли. Трехкомпонентные режимы химиотерапии могут быть назначены пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG=0-1) в отсутствие тяжелой сопутствующей патологии с возможностью динамического наблюдения и профилактике нежелательных явлений. Допускается назначение альтернативных комбинаций и режимов противоопухолевых лекарственных средств с учетом доступности лекарств, показаний и противопоказаний. Предпочтительно инфузионное, а не струйное назначение 5-ФУ, эквивалентом инфузионному введению 5-ФУ является капецитабин. Цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми лекарственными средствами, выбор которых осуществляется на основе токсического профиля.

В настоящее время наиболее часто используются комбинации на основе фторурацила и цисплатина. Эффективность химиотерапевтического лечения пациентов, распространенным раком желудка остается на низком уровне, в большинстве случаев отмечается частичная и непродолжительная ремиссия опухолевого процесса.

Лечебная тактика у пациентов с рецидивом рака желудка определяется распространенностью опухолевого процесса. В зависимости от ситуации выполняется радикальное или паллиативное хирургическое лечение. Возможно применение комбинированных методов лечения с использованием различных режимов и схем ионизирующего излучения, химиотерапии.

У пациентов с мелкоклеточным раком желудка хирургическое вмешательство выполняется при лечении локализованных стадий c адъювантными курсами (4-6) химиотерапии по схеме: этопозид 120 мг/м в вену, 1-й, 2-й, 3-й дни; цисплатин 80 мг/м2 в вену в 1-й день. Интервал между курсами 3 недели. При генерализованных формах заболевания проводится химиотерапии.

**8.7.5.Лечение по стадиям.**

8.7.5.1. Стадии 0, IА.

Стандарт:

Хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка; гастрэктомия; проксимальная субтотальная резекция (при наличии раннего рака в верхней трети желудка (T1) без перехода опухоли на кардиальный жом или абдоминальный участок пищевода).

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D1+ (удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов №7; 8а; 9).

Эндоскопическое лечение раннего рака желудка (при наличии условий) овладения техникой вмешательства и наличию соответствующего оборудования). Показаниями к эндоскопической резекции слизистой желудка являются:

Tis, T1A

размер опухоли до 2 см (I-IIa,b), до 1 см (IIс).

дифференцировка опухоли G1-2.

Лапароскопические операции (при условии овладения техникой вмешательства и наличию соответствующего оборудования) –лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия могут быть рекомендованы как альтернативный вариант открытым аналогичным хирургическим вмешательствам.

8.7.5.2. Стадии IB, IIА, IIB, IIIА, IIIB, IIIC.

Стандарт:

Хирургическое лечение: дистальная субтотальная резекция желудка, гастрэктомия.

Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D 2.

Интраоперационная интраоперитонеальная перфузионная термохимиотерапия (sT4a-bN1-3M0)

Адъювантная химиотерапия

Адъювантная химиолучевая терапия

8.7.5.3. Стадия IV.

Хирургические вмешательства с паллиативной целью – гастрэктомия, субтотальная резекция желудка без выполнения лимфодиссекции (стеноз, неконтролируемое кровотечение из опухоли), обходной гастроэнтероанастомоз, гастростома, еюностома, билиодигестивный анастомоз.

Различные варианты эндоскопической реканализации (диатермокоагуляции, стентирование).

Стандарт: различные варианты химиотерапии

Симптоматическая терапия (Индекс Карновского<60% или ECOG ≥3)

8.7.5.4. Рецидив:

Операция (индивидуализированно): различные по объему паллиативные оперативные вмешательства; эндоскопическая реканализация (диатермокоагуляции опухоли, стентирование).

Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

Симптоматическая терапия (Индекс Карновского <60% или ECOG ≥ 3)

**8.7.6.Схемы полихимиотерапии.**

**8.7.6.1 EСX**

*эпирубицин 50 мг/м2 (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в струйно в день 1*

*цисплатин 60 мг/м2 в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и антиэметиков*

*капецитабин по 625 мг/м2х 2 р/сут внутрь c 1 по 21 дни*

*Повтор каждые 3 недели*

**8.7.6.2 EOX**

*эпирубицин 50 мг/м2 (или доксорубицин 40 мг/м²) в/в струйно в день 1 *

*оксалиплатин 130 мг/м2 в/в капельно в день 1*

*капецитабин по 625 мг/м2х 2 р/сут внутрь c 1 по 21 дни*

*Повтор каждые 3 недели*

**8.7.6.3. XP**

*капецитабин по 1000мг/ м² х 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого*

*дня по утро 15 дня цикла +*

*Цисплатин 80 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1 день.*

*Повтор каждые 3 недели.*

**8.7.6.4. XELOX (CAPOX)**

*капецитабин по 1000мг/ м² х 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого*

*дня по утро 15 дня цикла +*

*оксалиплатин 100-130 мг/м² в /в капельно в 1 день.*

*Повтор каждые 3 недели.*

**8.7.6.5. VMLF**

*Винорельбин 25 мг/ м² внутривенно капельно в течение 15мин в 1-йи 4-й дни;*

*Метотрексат 40 мг/ м² внутривенно капельно в течение 2 часов в 1-йдень;*

*Флуороурацил по 1000 мг/ м² в сутки в режиме внутривенной 22-часовой инфузии с 1-ого по 3-й дни, через 24 и 48 часов после начала введения метотрексата – кальция фолинат по 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 2 часов во 2-й и 3-й дни.*

*Повтор каждые 3 недели.*

**8.7.6.6. ELF**

*Этопозид по 120 мг/м2 в/в капельно в дни 1—3 *

*Лейковорин по 50 мг в/в струйно в 1—3 дни *

*5-ФУ по 500 мг/м2 в/в струйно в 1—3 дни.*

*Повтор каждые 3-4 нед.*

**8.7.6.7. EAP**

*Этопозид по 120 мг/м2 в/в капельно 1 р/сут в дни 4–6 *

*Доксорубицин по 20 мг/м2 в/в струйно в дни 1 и 7 *

*Цисплатин по 40 мг/м2 в/в капельно во 2 и 8 день на фоне гипергидратации и антиэметиков.*

*Повтор каждые 3-4 нед.*

**8.7.6.8. Монохимиотерапия**

*5-фторурацил: по 800 мг/м2/сут х 24 часа в 1–5 дни каждые 3–4 недели*

*Лейковорин 200 мг/м2 2-часа в/в инфузия в день 1 + 5-ФУ 400 мг/м2 в/в струйно + 5-ФУ 2400мг/м2 х в/в инфузия 46 часов в день 1-2*

*Повтор каждые 2 недели*

*Капецитабин: по 1250 мг/м2/сут, р.о. (в 2 приема) с 1 по 14 дни, каждые 3 недели*

*Иринотекан по 150-180 мг/м² 1 раз в 2 недели*

*Иринотекан по 250-350 мг/м² 1 раз в 3 недели*

*Доцетаксел по 60-75-100 мг/м² 1 раз в 3 недели*

*Паклитаксел по 80 мг/м² в 1; 8; 15 дни каждые 4 недели*

*Паклитаксел по 135-175 мг/м² 1 раз в 3 недели*

*Фторафур по 800 мг внутрь 2 раза в сутки в 1-21 день, интервал между курсами 2 недели.*

**8.7.6.9. ELF**

*Этопозид по 120 мг/м2 в/в капельно в дни 1–3 *

*Лейковорин по 50 мг в/в струйно в дни 1–3 *

*5-ФУ по 500 мг/м2 в/в струйно в дни 1–3*

*Каждые 3-4 недели*

**8.7.6.10. XELIRI**

*иринотекан 200-250 мг/м² в день 1 +*

*капецитабин по 1000 мг/ м² х 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого дня по утро 15 дня цикла*

*Повтор каждые 3 недели*

**8.7.6.11.T-XP** *(у физически сохранных пациентов (ECOG 0-1) с гиперэкспрессией белка Her2/neu (ИГХ3+ или ИГХ2+ при наличии амплификации гена (FISH+))*

*трастузумаб 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем по 6 мг/кг в 1 день +*

*капецитабин по 1000мг/м² х 2 раза в день внутрь с 1го по 14 дни цикла или с вечера первого*

*дня по утро 15 дня цикла +*

*цисплатин 80 мг/м² в/в капельно в 1 день на фоне гипергидратации и антиэметиков. 16*

*Повтор каждые 3 недели.*

Критерии оценки экспрессии протеина Her2/neu у пациентов раком желудка отличаются от рака молочной железы.

Таблица 8.5

Иммуногистохимические критерии для Her2/neu при раке желудка в зависимости от диагностических образцов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Окраска хирургических образцов | Окраска образцов биопсии | Оценка гиперэкспрессии Her2/neu |
| 0 | Нет окрашивания или окрашивание мембран у <10% опухолевых клеток | Нет окрашивания мембран | Отрицательная |
| 1+ | Слабое или едва заметное окрашивание ≥10% опухолевых клеток; окрашиваются только отдельные участки мембраны | Кластер опухолевых клеток со слабым или едва заметным окрашиванием мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток | Отрицательная |
| 2+ | Окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного у≥10% опухолевых клеток | Кластер опухолевых клеток с окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны от слабого до умеренного независимо от доли окрашенных опухолевых клеток | Неоднозначная  Требуется FISH исследование |
| 3+ | Интенсивное окрашивание базолатеральной или латеральной мембраны у ≥10% опухолевых клеток | Кластер опухолевых клеток с интенсивным окрашиванием базолатеральной или латеральной мембраны независимо от доли окрашенных опухолевых клеток | Положительная |

**8.8. Наблюдение, сроки и объем обследования.**

8.8.1. Наблюдение: первый год - 1 раз в 3 мес.; второй год - 1 раз в 6 мес.; в последующем, пожизненно - 1 раз в год.

8.8.2. Объем наблюдения:

физикальное обследование;

лабораторное исследование;

инструментальное исследование (фиброгастроскопия, УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование легких);

консультация смежных специалистов (гинеколог);

по показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, компьютерная томография, ангиография, МРТ, сцинтиграфия костей скелета, лапароскопия.