

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 21 ноября 2022 года
Протокол №174

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

РАК ЖЕЛУДКА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
C 16	Злокачественное новообразование желудка
C 16.0	Злокачественное новообразование кардиального отдела желудка.
C 16.1	Злокачественное новообразование дна желудка.
C 16.2	Злокачественное новообразование тела желудка.
C 16.3	Злокачественное новообразование антрального отдела желудка.
C 16.4	Злокачественное новообразование пилорического отдела желудка.
C 16.8	Злокачественное новообразование желудка, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций.
C 16.9	Злокачественное новообразование желудка, неуточненное.

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 г. (пересмотр 2018 г./2022 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

ЗНО	злокачественное новообразование
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ССС	сердечно-сосудистая система
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФЭГДС	фиброэзофагогастроэноскопия
ЭГС	эзофагогастроскопия
ЭКГ	электрокардиография
GIST	гастроинтестинальная стромальная опухоль
XELOX	схема химиотерапии: кселода + оксалиплатин
TNM	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения

1.4. Пользователи протокола: онкологи (онкохирурги, химиотерапевты, радиологи), общие хирурги, гастроэнтерологи, врачи общей практики, врачи скорой и неотложной помощи, патологоанатомы, морфологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

Таблица 1 – Уровни доказательств в соответствии с международными критериями.

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++)или+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7. Определение [1 - 4]:

Рак желудка – это злокачественное новообразование желудка, злокачественная опухоль, формирующаяся из клеток внутреннего слизистого слоя желудочной стенки.

1.8. Классификация [5]:

Гистологическая классификация опухолей желудка [5]

Злокачественные эпителиальные опухоли желудка:

- Аденокарцинома - наиболее частая форма (95%): а. папиллярная;
б. тубулярная;
в. Муцинозная;
г. перстневидно-клеточный рак.
- Железисто-плоскоклеточный рак;
- Плоскоклеточный рак;
- Недифференцируемый рак;

- Мелкоклеточный рак.

Макроскопическая классификация опухолей желудка [5]:

- Полиповидный рак;
- Изъязвленный рак с четкими границами;
- Изъязвленный рак с нечеткими границами;
- Диффузно-инфильтративный.

Международная классификация TNM:

Правила для классификации.

Классификация распространяется только на карциному. Должно быть гистологическое подтверждение болезни. Рак, связанный с эзофагогастральным соединением (ЭГС), эпицентром которого является в проксимальные 2 см кардии (типы Siewert I / II) должны быть поставлены как рак пищевода. Опухоли, эпицентр которых находится на расстоянии более 2 см от ЭГС, будут проводиться с использованием TNM и стадии рака желудка, даже если задействован ЭГС.

Анатомические области:

- Кардиальный отдел;
- Дно;
- Тело;
- Антральный и пилорический отделы.
- Регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами для желудка являются лимфатические узлы, расположенные вдоль малой (1, 3, 5) и большой (2, 4а, 4б, 6) кривизны, вдоль левой желудочной (7), общей печеночной (8), селезеночной (10, 11) и чревной (9) артерий, а также гепатодуоденальные узлы (12). Поражение других внутрибрюшинных лимфатических узлов, таких как ретропанкреатические, мезентериальные и парааортальные, классифицируются как отдаленные метастазы.

1.9 Клиническая классификация TNM 8-е издание 2017г [5]

T – Первичная опухоль;

T_x – Первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ – Отсутствие данных о первичной опухоли;

T_{is} – Карцинома in situ, интраэпителиальная опухоль без инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки, тяжелая дисплазия;

T_{1a} – Опухоль прорастает в собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную пластинку слизистой оболочки;

T_{1b} – Опухоль прорастает в подслизистую

основу; T₂ – Опухоль прорастает в мышечную оболочку;

T₃ – Опухоль прорастает в подсерозную основу без инвазии в висцеральную брюшину или соседних структур¹;

T_{4a} – Опухоль прорастает в серозную оболочку (висцеральная брюшина); T_{4b} – Опухоль прорастает в соседние структуры².

Примечание:

¹ Опухоль, которая распространяется на желудочно-ободочную или желудочно- печёночную связку, большой или малый сальник, но не прорастает в висцеральную брюшину, классифицируют как T₃.

² Соседними структурами для желудка являются селезёнка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечники, почки, тонкая кишка, забрюшинное пространство.

N – Региональные лимфатические узлы;

N_x – Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N₀ – Нет метастазов в региональных лимфатических узлах;

N₁ – Метастазы в 1 – 2 региональных лимфатических узлах;

N₂ – Метастазы в 3—6 региональных лимфатических узлах;

N₃ – Метастазы в 7 и более региональных лимфатических узлах.

M – Отдаленные метастазы;

M₀ – Нет отдаленных метастазов;

M₁ – Есть отдаленные метастазы или наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости.

Гастроинтестинальная стромальная опухоль [5]

Классификация TNM:

T – Первичная опухоль;

T_x – Первичная опухоль не может быть оценена;

T₀ – Отсутствие данных о первичной опухоли;

T₁ – Опухоль не более 2 см;

T₂ – Опухоль более 2 см, но не более 5 см в наибольшем измерении;

T₃ – Опухоль более 5 см, но не более 10 см в наибольшем измерении;

T₄ – Опухоль более 10 см в наибольшем измерении;

N – Региональные лимфатические узлы;

N_x - Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены;

N₀ - Метастазы региональных лимфатических узлов отсутствуют;

N₁ - Метастазы в 1-2 региональных лимфатических узлах;

N₂ - Метастазы в 3-6 региональных лимфатических узлах;

N₃ - Метастазы в 7 или более региональных лимфатических узлах;

N_{3a} - Метастазы в 7-15 региональных лимфатических узлах;

N_{3b} – Метастазы в 16 или более региональных лимфатических узлах;

*При GIST региональные лимфатические узлы вовлекаются редко, поэтому те случаи, когда статус лимфатических узлов не может быть оценен клинически или морфологически, рассматривают как N₀ вместо N_x или pN_x.

M – Отдаленные метастазы;

M₀ – Нет отдаленных метастазов;

M₁ – Есть отдаленные метастазы.

Патогистологическая классификация pTNM:

Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

Примечание: pN₀ гистологическое исследование включает обычно 15 и более регионарных лимфатических узлов.

G – гистопатологическая дифференцировка;

GX – степень дифференцировки не может быть установлена;

G1 – высокая степень дифференцировки;

G2 – средняя степень дифференцировки; G3 - низкая степень дифференцировки;

G4 - недифференцируемый рак.

Группировка по стадиям:			
Стадия	T	N	M
СТАДИЯ 0	T _{is}	N ₀	M 0
СТАДИЯ IA	T ₁	N ₀	M 0
СТАДИЯ IB	T ₁	N ₁	M 0
	T ₂	N ₀	M 0
СТАДИЯ IIA	T ₁	N ₂	M 0
	T ₂	N ₁	M 0
	T ₃	N ₀	M 0
СТАДИЯ IIIA СТАДИЯ IIIB	T ₁	N ₃	M 0
	T ₂	N ₂	M 0
	T ₃	N ₁	M 0
	T _{4a}	N ₀	M 0
СТАДИЯ IIIC	T ₂	N ₃	M 0
	T ₃	N ₂	M 0
	T _{4a}	N ₁	M 0
СТАДИЯ IIIA	T ₃	N ₃	M 0
	T _{4a}	N ₂	M 0
	T _{4b}	N ₀₋₁	M 1
	T _{4a}	N ₃	M

			0
	T4b	N2-3	M0
СТАДИЯ IIIb	Любая T	Любая N	M1

Прогностические факторы

<i>Прогностические факторы</i>	<i>Связанные с опухолью</i>	<i>Связанные с организмом</i>	<i>Связанные с окружающей средой</i>
Основные	N категория M категория Статус HER2		Остаточная болезнь: R0, R1 or R2
Дополнительные	Со стороны опухоли: кардиа или дистальный желудок Гистологический тип Инфильтрация сосудов	Возраст	Степень резекции
Новые и перспективные	Молекулярный профиль	Расса: Азиат или не Азиат	

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [7, 20]:

2.1. Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Патогномоничных симптомов рака желудка не установлено.

Жалобы пациента могут соответствовать проявлениям различных заболеваний желудка (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и т.д.).

- Боли в эпигастральной области;
- Дисфагию;
- Тошноту;
- Рвоту (в том числе «кофейной гущей»);
- Потеря аппетита;
- Снижение веса.

Физикальное обследование:

- Положение больного при поздних стадиях рака желудка, чаще вынужденное с выраженной адинамией.
- При осмотре лица – может встречаться уменьшение блеска и живости глаз.
- Бледность кожных покровов может быть указанием на желудочно-кишечное кровотечение. Восковидный или землистый оттенок приобретают кожные покровы у

больных с поздними стадиями рака желудка.

- В некоторых случаях при развитии метастазов в симпатические узлы брюшной полости можно наблюдать и выраженную диффузную гиперпигментацию кожных покровов.
- В далеко зашедших стадиях рака желудка отмечаются также сухость кожи и снижение ее тургора.
- Выраженное похудание, достигающее степени кахексии, встречается при раке дистального отдела желудка. В таких случаях у больных появляются и безбелковые отеки.
- В поздних стадиях в надключичной области слева между ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы иногда удается определить плотный лимфатический узел с неровной поверхностью, не спаянный с прилегающей кожей (метастаз Вирхова).
- При осмотре полости рта у пациентов с раком желудка может появиться зловонный запах изо рта – признак распада злокачественной опухоли желудка.
- Выбухание стенки живота в подложечной области наблюдается при запущенных формах рака желудка. При резком похудании в ряде случаев удается визуально определить контуры желудка, его малую и большую кривизну.
- При развитии опухолевого стеноза привратника у некоторых пациентов определяются периодические волнообразные движения, приподнимающие в ограниченных участках переднюю брюшную стенку, которые становятся более отчетливыми после предварительного легкого поколачивания брюшной стенки в эпигастральной области.
- При пальпации передней брюшной стенки опухоли желудка отчетливо пальпируются в тех случаях, если они располагаются преимущественно в дистальных отделах желудка (антральном, пилорическом) и достигают нескольких сантиметров в диаметре.
- При перкуссии можно уточнить положение нижней границы желудка, обнаружить изменение пространства Траубе (при раке субкардиального отдела желудка).

Лабораторные исследования [20]:

Цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек)

Гистологическое исследование (крупные полигональные или шиповидные клетки с хорошо выраженной цитоплазмой, округлыми ядрами с четкими ядрышками, с наличием митозов, клетки располагаются в виде ячеек и тяжей с или без образования кератина, наличие опухолевых эмболов в сосудах, выраженность лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, митотическая активность опухолевых клеток):

- HER-2
- Cytokeratin 7

- Cytokeratin 8/18
- CD45

Комплексное геномное профилирование пациентов, у пациентов с тяжелым клиническим течением, агрессивными опухолями, с высоким риском прогрессирования, отсутствием эффекта от традиционных методов противоопухолевого лечения.

Инструментальные исследования [20]:

- фиброэзофагогастродуоденоскопия (позволяет увидеть дефект слизистой, определить его размеры и характер, взять кусочек ткани для гистологического исследования);
- рентгеноскопическое исследование пищевода с контрастированием, рентгеноскопическое исследование желудка с контрастированием (двойное контрастирование) (позволяет определить распространенность и протяженность ЗНО желудка, а также определить тактику хирургического вмешательства);
- ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечников л/узлов) (эхогенное наличие увеличенных л/узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличие метастазов в брюшной полости, а также прорастание ЗНО желудка в соседние структуры);
- компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (более четкая визуализация наличием, увеличенных л/узлов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличием метастазов в брюшной полости, а также прорастание ЗНО желудка в соседние структуры).
- морфологическое исследование – основной метод дифференциальной диагностики рака желудка с другими заболеваниями. Обнаружение в биоптате злокачественных клеток однозначно свидетельствует о раке пищевода, хотя отсутствие признаков опухоли в однократно полученном материале не исключает это заболевание. Только при многократных отрицательных результатах наряду с динамическим наблюдением можно считать патологический процесс доброкачественным.

Показания для консультации специалистов:

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии со стороны ССС или патологических изменений на ЭКГ);
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного и спинного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация нейрохирурга** (при наличии метастазов головной мозг, позвоночник);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов, например – сахарный диабет).
- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов),

фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.

- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).

2.2. Дифференциальный диагноз:

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Язвенная болезнь	Для исключения злокачественного характера язвы необходима множественная биопсия по краям дефекта и из дна язвы.	обязательно выполняют ФЭГДС и биопсию через 8 - 12 нед. после установления диагноза язвенной болезни.	Необходимо помнить о возможности заживления язвенной формы рака желудка на фоне противоязвенной терапии.
Полипы желудка	Для исключения злокачественного характера полипов необходима биопсия.	Размер полипов варьирует от небольшого вздутия до крупных полиповидных масс, имитирующих рак желудка.	Полипы, как правило, бывают случайной находкой при ФЭГДС или рентгеновском обследовании.
Лимфома желудка	Часто связана с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i> .	Характерны выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, боли в эпигастриальной области, чувство быстрого насыщения, анорексия.	Для верификации типирования необходима глубокая биопсия с иммуногистохимическим исследованием, наиболее часто речь идет о В-клеточной лимфоме.
Саркома желудка	Наиболее часто представлена лейомиосаркомой, занимающей переднюю или заднюю стенку желудка.	Для верификации и типирования необходима биопсия для верификации диагноза	Характеризуется медленным ростом, изъязвлением и кровоточивостью; поражение лимфатических узлов не характерно.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [16, 17]:

3.1. Немедикаментозное лечение [16]:

- Соблюдение диеты №1 для пациентов с раком желудка - пожизненное.
- Ношение бандажа, ограничение физической нагрузки – в течении 6-и месяцев;

3.2. Медикаментозное лечение [17]:

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения): нет.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	УД
Фторпиримидины	Капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14 дни, таблетки, внутрь	А

3.3. Хирургическое лечение: нет.

3.4. Дальнейшее ведение: нет.

3.5. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1. Показания для плановой госпитализации:

- Наличие у больного морфологически верифицированного ЗНО желудка, подлежащего специализированному лечению.

4.2. Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [5, 9, 16,17]:

5.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2. Цели лечения:

- полное или частичное удаление органа со злокачественным новообразованием; достижение полной или частичной регрессии, стабилизации опухолевого процесса

Выбор методов лечения рака желудка зависит от многих факторов, в том числе размеров самой опухоли, вовлечения в процесс других органов, тканей, лимфатических узлов.

Важным моментом является наличие у пациента сопутствующих заболеваний (тяжелые болезни сердца, легких, почек).

Специалисты учитывают все эти факторы. Для пациента разрабатывают индивидуальный план, который может состоять из хирургического лечения и/или химиотерапии.

Лечение в зависимости от стадии; Стадии 0, I A, I B, II A, II B:

- Дистальная субтотальная гастрэктомия.
- Проксимальная субтотальная гастрэктомия.
- Лапароскопическая дистальная гастрэктомия (при наличии соответствующего оборудования)
- Гастрэктомия (тотальная).
- Эндоскопическая мукозэктомия (Tis или T1a) при условии овладения техникой проведения операций).
- Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D2. Стадии заболевания T3, N1-2 предполагают курсы адьювантной полихимиотерапии.

Стадии III A, III B, III C

- Гастрэктомия.
- Обязательным компонентом стандартных операций является лимфодиссекция в объеме D2. Установление до операции местнораспространенной формы (T3- T4), наличие метастазов в регионарных (N1-N2), а также низкодифференцированные гистологические формы опухолевого процесса предполагает проведение курсов (2- 3) неоадьювантной лекарственной терапии при условии согласия пациентов на проведение лекарственной терапии в предоперационном режиме, а также отсутствием противопоказаний к ней (опухолевые стенозы, кровотечения и др.).
- Адьювантные курсы полихимиотерапии с учетом ответа опухоли на проводимую предоперационную лекарственную терапию.

Стадия IV

- Оперативное лечение с паллиативной целью, например, при опухолевой обструкции, перфорации или сильного кровотечения. Может быть выполнена циторедуктивная гастрэктомия, гастро-энтероанастомоз. Лимфодиссекция не выполняется. Могут рассматриваться варианты гастростомии и/или еюностомии, а также стентирование при желудочной обструкции.
- Адьювантные курсы полихимиотерапии;
- Самостоятельные курсы паллиативной полихимиотерапии.

Рецидив

Хирургические вмешательства (индивидуализированно):

- различные по объему радикальные и паллиативные оперативные вмешательства;
- эндоскопическое разрушение опухоли;
- установка стентов.

Паллиативная химиотерапия (индивидуализированно).

Критерии эффективности лечения

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям ВОЗ:

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения.

5.3. Немедикаментозное лечение [5, 9, 16, 17]:

Режим:

Двигательные режимы, используемые в больницах и госпиталях, делятся на: I - строгий постельный, II - постельный, III - палатный (полупостельный) и IV - свободный (общий). При проведении неoadъювантной или адъювантной химиотерапии - режим III (палатный). В раннем послеоперационном периоде - режим I (строгий постельный), с дальнейшим его расширением до II, III по мере улучшения состояния и заживления швов.

Диета: для пациентов в послеоперационном периоде – голод, с переходом на стол №1, 1а. Для пациентов получающих химиотерапию стол - №1, 1а.

Соблюдение диеты в послеоперационном периоде, для больных раком желудка - пожизненное.

5.4. Медикаментозное лечение [5, 9, 16, 17]:

Химиотерапия – это медикаментозное лечение злокачественных раковых опухолей, направленное на уничтожение или замедление роста раковых клеток с помощью специальных препаратов, цитостатиков. Лечение рака химиотерапией происходит систематически по определенной схеме, которая подбирается индивидуально. Как правило, схемы химиотерапии опухолей состоят из нескольких курсов приема определенных комбинаций препаратов с паузами между приемами, для восстановления поврежденных тканей организма.

Существует несколько видов химиотерапии, которые отличаются по цели назначения:

- неoadъювантная химиотерапия опухолей назначается до операции, с целью уменьшения неоперабельной опухоли для проведения операции, а также для выявления чувствительности раковых клеток к препаратам для дальнейшего назначения после операции.
- адъювантная химиотерапия назначается после хирургического лечения для предотвращения метастазирования и снижения риска рецидивов.
- лечебная химиотерапия назначается для уменьшения метастатических раковых опухолей.

В зависимости от локализации и вида опухоли химиотерапия назначается по разным схемам и имеет свои особенности.

Показания к химиотерапии:

- гистологически верифицированные ЗНО желудка;
- при лечении нерезектабельных опухолей;
- отдаленные метастазы или отдаленных лимфатических узлах;
- рецидив опухоли;
- удовлетворительная картина крови у пациента: нормальные показатели гемоглобина и гемокрита;
- сохраненная функция печени, почек, дыхательной системы и ССС;
- возможность перевода неоперабельного опухолевого процесса в операбельный;
- отказ пациента от операции;
- улучшение отдаленных результатов лечения при неблагоприятных гистотипах опухоли (низкодифференцированный, недифференцированный).

Противопоказания к химиотерапии:

Противопоказания к химиотерапии можно разделить на две группы: абсолютные и относительные.

Абсолютные противопоказания:

- гипертермия >38 градусов;
- заболевание в стадии декомпенсации (сердечно – сосудистой системы, дыхательной системы печени, почек);
- наличие острых инфекционных заболеваний;
- психические заболевания;
- неэффективность данного вида лечения, подтвержденная одним или несколькими специалистами;
- распад опухоли (угроза кровотечения);
- тяжелое состояние пациента по шкале Карновского (таблица см. приложение 1) 50% и меньше.

Относительные противопоказания:

- беременность;
- интоксикация организма;
- активный туберкулез легких;
- стойкие патологические изменения состава крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кахексия.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Предпочтительные режимы (УД-А):

1. Фторурацил и оксалиплатин: Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день;
Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1 день;
Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1й день;
Фторурацил 1200 мг/м² в непрерывной в/в инфузии в течение 24 часов ежедневно в дни 1 и 2 дни - цикл каждые 14 дней.
Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день;
Кальция фолинат (или натрия фолинат) 200 мг/м² в/в в 1-й день

Фторурацил 2600 мг/м² в/в в непрерывной инфузии в течение 24 часов в 1 день - цикл каждые 14 дней;

Капецитабин 1000 мг/м² внутрь в 1-14 дни; Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день; Цикл каждые 3 недели.

2. FLOT (в качестве периоперативного режима)

Фторурацил 2600 мг/м² в/в в непрерывной инфузии в течение 24 часов в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 200 мг/м² в/в в 1 день;

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день; Доцетаксел 50 мг/м² в/в в 1-й день;

Цикл каждые 14 дней, 4 цикла предоперационно и 4 цикла после операции в общей сложности 8 циклов.

Другие рекомендуемые режимы (УД-В):

1. Фторурацил и цисплатин

Фторурацил 2000 мг/м² в/в в непрерывной инфузии в течение 48 часов в 1-2 дни;

Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день;

Цикл каждые 14 дней, 4-6 циклов до операции и 4-6 циклов после операции - всего 12 курсов.

- В режимах, включающих фторурацил, возможно применение как кальция фолината, так и динатрия фолината и динатрия левофолината по причине их абсолютной биоэквивалентности. При применении динатрия левофолината доза фолината уменьшается в два раза.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Предпочтительные режимы (УД - А)

1. Паклитаксел и карбоплатин Паклитаксел 50 мг/м² в/в в 1 день; Карбоплатин АУС 2 в/в в 1-й день; Ежедневно в течение 5 недель.

2. Фторурацил и оксалиплатин Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в 1 день; Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день;

Фторурацил 800 мг/м² в виде непрерывной в/в инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней - 3 цикла совместно лучевой терапией и 3 цикла после.

3. Капецитабин и оксалиплатин

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1, 15 и 29 дни;

Капецитабин 625 мг/м² внутрь, в 1-5 дни в течение 5 недель.

Другие рекомендуемые режимы (УД - В):

1. Фторурацил и цисплатин

Цисплатин 75-100 мг/м² в/в в 1 и 29 дни;

Фторурацил 750-1000 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов, ежедневно в дни 1-4 и 29-32;

Цикл 35 дней.

Цисплатин 15 мг/м² в/в ежедневно в 1-5 дни;

Фторурацил 800 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-5 дни;

Интервалом каждые 21 день - 2 курса.

2. Капецитабин и цисплатин Цисплатин

30 мг/м² в/в в 1 день;

Капецитабин 800 мг/м² внутрь в 1-5 дни в течение 5 недель;

3. Паклитаксел и Фторурацил

Паклитаксел 45-50 мг/м² в/в в 1 день;

Фторурацил 300 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии ежедневно в 1-5 дни;

Еженедельно в течение 5 недель.

Паклитаксел 45-50 мг/м² в/в в 1-й день;

Капецитабин 625-825 мг/м² внутрь, в 1-5 дни в течение 5 недель.

ПОСТОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

1. Фторурацил (болюс) и Кальция фолинат (или натрия фолинат) (УД - А)

Циклы 1, 3 и 4 (до и после облучения)

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 20 мг / м² в/в струйно на 1-5 дни; Фторурацил 425 мг/м² в/в струйно ежедневно в 1-5 дни;

Цикл каждые 28 дней.

Цикл 2 (с облучением)

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 20 мг/м² в/в струйно на 1-4 дни и 31-33 дни; Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно ежедневно на 1-4 и 31-33 дни;

Цикл каждые 35 дней.

1 цикл до и 2 цикла после химиолучевой теарпии:

Капецитабин 750-1000 мг/м² внутрь, в 1-14 дни. Цикл каждые 28 дней.

2 цикла до и 4 цикла после химиолучевой терапии:

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день;

Фторурацил 2400 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 46 часов в день в первый день;

Цикл каждые 14 дней.

Совместно с лучевой терапией:

Фторурацил 200-250 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-5 или 1-7 дни;

Еженедельно в течение 5 недель.

Совместно с лучевой терапией:

Капецитабин 625-825 мг/м² внутрь в 1-5 или 1-7 дни в течение 5 недель.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

(для пациентов, подвергшихся первичной диссекции лимфатических узлов D2).

1. Капецитабин и оксалиплатин

Капецитабин 1000 мг/м² внутрь в 1-14 дни; Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день; Цикл каждые 21 день - 8 курсов.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ИЛИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА (ПРОВЕДЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕ ПОКАЗАНО)

Первая линия терапии (УД - А):

1. Трастузумаб (с химиотерапией)

Трастузумаб 8 мг/кг в/в нагрузочная доза на 1-й день, затем 6 мг/кг в/в, каждые 21 день (для HER позитивного рака) **или** Трастузумаб 6 мг/кг в/в нагрузочная доза в 1 день, затем 4 мг/кг в/в каждые 14 дней (для HER позитивного рака). Данные режимы рекомендовано проводить в комбинации с фторпиримидинами (фторурацил или капецитабин) и препаратами платины (оксалиплатин либо цисплатин).

2. Ниволумаб* (PD-L1 CPS \geq 5), при HER-2 негативном варианте, в комбинации с фторпиримидинами (фторурацил или капецитабин) и оксалиплатином.

* не зарегистрирован на территории Республики Казахстан

Предпочтительные режимы (УД-А):

1. Фторурацил и цисплатин

Цисплатин 75-100 мг/м² в/в в 1 день;

Фторурацил 750-1000 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно 1-4 в дни.

Цикл каждые 28 дней.

Цисплатин 50 мг/м² в/в ежедневно в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 200 мг/м² в/в в 1 день;

Фторурацил 2000 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в 1 день;

Цикл каждые 14 дней.

Цисплатин 80 мг/м² в/в ежедневно в 1 день; Капецитабин 1000 мг/м² внутрь в 1-14 дни;

Цикл каждые 21 день.

2. Фторурацил и оксалиплатин

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1 день; Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1 день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней.

Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 200 мг/м² в/в в 1 день.

Фторурацил 2600 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в 1 день;

Цикл каждые 14 дней.

Капецитабин 1000 мг/м² внутрь, в 1-14 дни; Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1-й день;

Цикл каждые 21 день.

- В режимах, включающих фторурацил, возможно применение как кальция фолината, так и динатрия фолината и динатрия левофолината по причине их абсолютной биоэквивалентности. При применении динатрия левофолината доза фолината уменьшается в два раза.

Другие рекомендуемые режимы (УД-В):

1. Паклитаксел с цисплатином или карбоплатином Паклитаксел 135-200 мг/м² в/в в 1 день;

Цисплатин 75 мг/м² в/в в 2 день; Цикл каждые 21 день.

Паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1 день; Цисплатин 50 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 14 дней.

Паклитаксел 200 мг/м² в/в в 1 день; Карбоплатин АUC 5 в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

2. Доцетаксел и цисплатин Доцетаксел 70-85 мг/м² в/в в 1 день; Цисплатин 70-75 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

3. Фторпиримидины:

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней.

Фторурацил 800 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-5 дни;

Цикл каждые 28 дней.

Капецитабин 1000-1250 мг/м² внутрь, на 1-14 дни; Цикл каждые 21 день.

4. Таксаны:

Доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

Паклитаксел 135-250 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

Паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1 день, еженедельно; Цикл каждые 28 дней.

5. Фтороурацил и иринотекан

Иринотекан 180 мг/м² в/в в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1-й день;

Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней.

6. Модифицированный DCF Доцетаксел 40 мг/м² в/в в 1-й день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг/м² в/в в 1-й день; Фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день;

Фторурацил 1000 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цисплатин 40 мг/м² в/в в 3 день; Цикл каждые 14 дней.

Доцетаксел 50 мг/м² в/в в 1-й день; Оксалиплатин 85 мг/м² в/в в 1-й день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней.

Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 день;

Карбоплатин АУС 6 в/в во 2-й день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-3 дни;

Цикл каждые 21 день.

7. ECF

Эпирубицин 50 мг/м² в/в в 1 день; Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1 день;

Фторурацил 200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-21 дни

Цикл каждые 21 день.

8. Модифицированная ECF Эпирубицин 50 мг/м² в/в в 1 день; Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1 день;

Фторурацил 200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1-21 дни;

Цикл каждые 21 день.

Эпирубицин 50 мг/м² в/в в 1 день; Цисплатин 60 мг/м² в/в в 1 день;

Капецитабин 625 мг/м² внутрь, в 1-21 дни; Цикл каждые 21 день.

Эпирубицин 50 мг/м² в/в в 1 день; Оксалиплатин 130 мг/м² в/в в 1 день;

Капецитабин 625 мг/м² внутрь в 1-21 дни; Цикл каждые 21 день.

ВТОРАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Предпочтительные режимы (УД - А):

1. Рамуцирумаб и паклитаксел (категория 1)

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в в 1 и 15 дни;

Паклитаксел 80 мг/м² в 1, 8 и 15 дни; Цикл каждые 28 дней.

2. Таксаны:

Доцетаксел 75-100 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

Паклитаксел 135-250 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

Паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1 день, еженедельно; Цикл каждые 28 дней.

Паклитаксел 80 мг/м² в/в в 1, 8 и 15 дни;

Цикл каждые 28 дней.

3. Иринотекан

Иринотекан 250-350 мг/м² в/в в 1 день; Цикл каждый 21 день.

Иринотекан 150-180 мг/м² в/в в 1 день;

Цикл каждые 14 дней.

Иринотекан 125 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; Цикл каждый 21 день.

4. Фторурацил и иринотекан

Иринотекан 180 мг/м² в/в в 1 день;

Кальция фолинат (или натрия фолинат) 400 мг / м² в/в в 1-й день;

Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день;

Фторурацил 1200 мг/м² в/в в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов ежедневно в 1 и 2 дни;

Цикл каждые 14 дней.

5. Трифлуридина/типипирацила в дозе 35 мг/м² 2 раза в день в 1–5 й и 8–12 й дни (третья и последующие линии лечения (категория 1)

Цикл каждые 28 дней

6. Пембролизумаб

(при второй линии** полезен в определенных состояниях: высокой мутационной нагрузке TMB high (≥ 10 мутаций на мега-базу) или высоком уровне MSI-H.

** - показание не зарегистрировано в РК).

7. Пембролизумаб

(для третьей** или последующих линий с PD-L1-положительной экспрессией по CPS ≥ 1 .

** - показание не зарегистрировано в РК)

Пембролизумаб 200 мг в/в в 1 день; Цикл каждые 21 день.

Другие рекомендуемые режимы:

1. Рамуцирумаб (категория 1)

Рамуцирумаб 8 мг / кг в/в в 1 день; Цикл каждые 14 дней.

2. Иринотекан и цисплатин Иринотекан 65 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; Цисплатин 25-30 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; Цикл каждые 21 день.

3. Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в, FOLFIRI (Иринотекан 150–180 мг/м² в/в, Кальция фолинат 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно + 2400 мг/м² в в 46–48 часов) в 1 и 15 день 28 дневного цикла

4. Рамуцирумаб и иринотекан (в случае если пациент уже ранее получал препараты таксанового ряда)

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в в 1 и 15 дни.

Иринотекан 150 мг/м² в/в 1 и 15 дни.

Цикл каждые 28 дней.

5. Доцетаксел и иринотекан Доцетаксел 35 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; Иринотекан 50 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; Цикл каждые 21 день.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

№ n/n	МНН ЛС	Доза, кратность, способ введения	УД
Алкилирующие агенты – комплексные соединения платины			
1.	цисплатин	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
2.	карбоплатин	AUC 5-6 1-й день, в/в	А
Препараты растительного и природного происхождения			
Микротрубочковые ингибиторы – таксаны			
3.	доцетаксел	75 мг/м ² 1-й день, в/в	А
4.	паклитаксел	175 мг/м ² 1-й день, в/в	А
Антагонисты пиримидина – фторпиримидины			

5.	капецитабин	2000 мг/м ² , 1-14дни, таблетки, внутрь	А
Моноклональные антитела к факторам роста и их рецепторам			
7.	трастузумаб	нагрузочная и поддерживающие дозы 1 раз в 3 недели до прогрессирования, в/в	А
8.	рамуцирумаб	8 мг/кг в/в в	А
Моноклональные антитела к рецепторам PD-1			
10.	пембролизумаб	200 мг в/в в 1 день	А
Ингибиторы топоизомеразы I			
11.	иринотекан	140 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Ингибиторы топоизомеразы II			
12.	этопозид	100 мг/м ² 1-5 дни, в/в	С
Комплексные соединения платины			
13.	оксалиплатин	130 мг/м ² в 1-й день, в/в	А
Противоопухолевые антибиотики – флеомицины			
14.	фторурацил	400 мг/м ² в/в болюсное введение	А
Аналог соматостатина.			
15.	октреотид	0,1 мг п/к 3 раза в сутки	С
16.	лантреотид	90 мг каждые 28 дней в течение 2 месяцев 120 мг каждые 28 дней (4 недели) 60 мг каждые 28 дней (4 недели)	С
Иммуносупрессивным и противоопухолевым действием, является ингибитором mTOR			
17.	эверолимус	10 мг внутрь	С
Ингибитор протеинтирозинкиназы			
18.	иматиниб	400-800мг/сут., перорально, длительно	А
19.	сунитиниб	25-50 мг/сут., перорально, длительно	А

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):

<i>№ п/п</i>	<i>МНН ЛС</i>	<i>Доза, кратность, способ введения</i>	<i>УД</i>
Препараты, снижающие токсичность противоопухолевой терапии			
1.	кальция фолинат	400 мг/м ² в/в или 200 мг/м ² в/в	В
2.	динатрия фолинат	400 мг/м ² в/в или 200 мг/м ² в/в	С
3.	динатрия левофолинат	200 мг/м ² в/в или 100 мг/м ² в/в	С

Функционирующие НЭО G1-G3: аналоги соматостатина (симптомная терапия).

Октреотид 0,1 мг п/к 3 раза в сутки в течение короткого периода времени (примерно 2 недели) с целью оценки его эффективности и общей переносимости, затем Октреотид 20 мг внутримышечно 1 раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается адекватный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – октреотид 10 мг внутримышечно 1раз/28 дней.

Если в течение 3 месяцев обеспечивается только частичный контроль клинических проявлений и биологических маркеров заболевания – октреотид 30 мг внутримышечно каждые 4 недели.

Ланреотид рекомендуемая начальная доза составляет 90 мг каждые 28 дней в течение 2 месяцев. В дальнейшем дозу следует подбирать в зависимости от достигнутого уменьшения симптоматики. В случае недостаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть увеличена до 120 мг каждые 28 дней (4 недели). В случае достаточного ответа, оцениваемого по клиническим симптомам («приливы» и мягкий стул), доза может быть снижена до 60 мг каждые 28 дней (4 недели).

Нефункционирующие НЭО Ki67<2-10%, G1/G2:

- 1) аналоги соматостатина,
- 2) эверолимус 10мг внутрь ежедневно до прогрессирования,
- 3) эверолимус 10мг внутрь ежедневно в комбинации с октреотид 1раз/28 дней, до прогрессирования

Ki67 3-20%, G1/G2:

- 1) фторурацил+эверолимус,
- 2) темозоломид+капецитабин,
- 3) аналоги соматостатина

Ki67>20%, G3:

- 1) карбоплатин/цисплатин+этопозид,
- 2) темозоломид+бевацизумаб,
- 3) темозоломид+капецитабин+бевацизумаб,
- 4) аналоги соматостатина

Схемы химиотерапии, химиотаргетной, иммунотерапии:

- 1) Цисплатин - 80 мг/м² в/в капельно в 1-й день. Этопозид - 120мг/м² в/в капельно в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;
- 2) Карбоплатин – AUC 4-5. Этопозид 100мг/м² в/в 1-3-й день. Повторение цикла каждые 4 недели;
- 3) Дакарбазин – 200 мг/м² в/в в 1-3-й день Эпирубицин – 25 мг/м² в/в в 1-3-й день Фторурацил – 250 мг/ м² в/в в 1-3-й день Повторение цикла каждые 3 недели;
- 4) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь 7 дней, перерыв 7 дней Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

Продолжительность курса 22 недели;

- 5) Темозоломид - 150 мг/ м² /сут внутрь в 1 - 5-й день Капецитабин – 2 г/ м² /сут внутрь в 1 – 14-й день Бевацизумаб – 5 мг/кг в/в 1 раз в 2 недели

Повторение цикла каждые 28 дней;

- 6) XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² в 1й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки (разделить в 2 приема, утром и вечером) в 1-14 й дни;

Особый раздел неэпителиальных опухолей представляют GIST- недавно выделенная самостоятельная нозологическая единица, имеющая индивидуальные гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические признаки. Подавляющее большинство GIST (>90%) являются злокачественными. Подтверждением диагноза стромальных опухолей служит выявление в опухолевых клетках экспрессии рецептора Kit (CD117) иммуногистохимическим методом. В случаях первично операбельных GIST показано радикальное удаление опухоли. Использование иматиниба с адьювантной целью 400 мг/сут внутрь в течение 1 года или до прогрессирования.

При резистентности к иматинибу целесообразно увеличение дозы препарата до 800мг/сут. Получены обнадеживающие результаты использования после прогрессирования на фоне лечения иматинибом во второй линии терапии сунитиниба (в монорежиме или в комбинации с иматинибом).

Сунитиниб применяют в дозе 50мг/сут перорально ежедневно в течение 4 нед, затем следует 2-недельный перерыв с возобновлением терапии.

5.4. Хирургическое вмешательство [5, 9, 16,17]:

Виды хирургических вмешательств:

- Комбинированная расширенная гастрэктомия с лимфодиссекцией D-2;
- Внутривисцеральная проксимальная субтотальная гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода при кардиоэзофагеальном раке, из комбинированного левостороннего торакофренолапаротомного доступа (Osawa- Garlok).
- Внутривисцеральная гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода при раке проксимального отдела желудка с распространением на абдоминальный отдел пищевода, из комбинированного левостороннего торакофренолапаротомного доступа (Osawa- Garlok).
- Проксимальная субтотальная гастрэктомия;
- Дистальная субтотальная гастрэктомия;
- Лапароскопическая дистальная субтотальная гастрэктомия (при наличии соответствующего оборудования).

Показания к хирургическому лечению:

- гистологически верифицированные операбельные ЗНО желудка;
- при отсутствии противопоказаний к хирургическому лечению.

Противопоказания к хирургическому лечению при ЗНО желудка:

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- при отделенных метастазах (в печень, легкие, головной мозг и т.д.);
- при отделенных метастазах в лимфатические узлы шеи;
- при наличии опухолевых клеток в асцитической жидкости;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения

дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;

- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

5.5 Дальнейшее ведение:

Динамическое наблюдение:

- первый год – 1 раз в 3 мес.;
- второй год – 1 раз в 6 мес.;
- в последующем, пожизненно - 1 раз в год.

Методы обследования:

- фиброгастроскопия;
- рентгенконтрастное исследование пищевода, анастомоза;
- УЗИ органов брюшной полости;
- Рентгенологическое исследование легких;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- пальцевое исследование прямой кишки;
- осмотр гинеколога (у женщин);
- общий анализ крови.

По показаниям:

- Фиброколоноскопия;
- Ирригоскопия;
- КТ органов брюшной полости и грудной клетки;
- Ангиография сосудов брюшной полости;
- МРТ органов брюшной полости и грудной клетки;
- Сцинтиграфия костей скелета;
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) + компьютерная томография всего тела.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» - регрессия опухоли после проведенного лечения;

Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель.

Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.

Стабилизация – (без изменений) уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.

Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более 25% либо появление новых очагов поражения [7] (УД – А).

- безрецидивная выживаемость (трех и пятилетняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Ижанов Ерген Бахчанович – доктор медицинских наук, онколог Центра абдоминальной онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 2) Савхатова Акмарал Доспуловна – кандидат медицинских наук, радиационный онколог, заведующая отделением дневного стационара лучевой терапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 3) Смагулова Калдыгуль Кабаковна – кандидат медицинских наук, онколог (химиотерапевт), заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «Казахский научно – исследовательский институт онкологии и радиологии»;
- 4) Каримбаева Еркеш Мухтаровна – клинический фармаколог, руководитель отдела клинической фармации ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Арзыкулов Жеткерген Анесович - доктор медицинских наук, онколог, профессор, академик Российской Академии наук (РАН).
- 2) Есентаева Сурия Ертугыровна – доктор медицинских наук, онколог, заведующая кафедрой онкологии и маммологии с курсом визуальной диагностики НАО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И.Переводчиковой, В.А. Горбуновой. Москва 2015г;
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. – 2019:63;
3. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М.. Энциклопедия хирургии рака желудка: Давыдов М.И. (ed.). М.; ЭКСМО, 2016. – С. 536.
4. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2017; 35(4):446–64.
5. Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К. Классификация опухолей TNM. 8-я ред. Руководство и атлас. Т. I: Опухоли торакоабдоминальной локализации. М.; Практическая медицина, 2018. – 424 с.
6. Spolverato G., Ejaz A., Kim Y. et al. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer collaborative. J Am Coll Surg 2015;220(1):48–56.
7. Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C. et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American

Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35(4):446–64.

8. Leake P.A., Cardoso R., Seevaratnam R. et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy before curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;15(Suppl. 1):S38–47.

9. ESMO (клинические рекомендации, г.Барселона, 2019 г.)

10. Bethesda Handbook of Clinical Oncology (James Abraham, James L.Gulley, Carmen J.Allegra, 2010)

11. Oxford Handbook of Oncology (Jim Cassidy, Donald Bisset, Roy A.J.Spence, Miranda Payne, 2010)

12. Lee S.W., Etoh T., Ohyama T. et al. Short-term outcomes from a multi-institutional, phase III study of laparoscopic versus open distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). *J Clin Oncol* 35;15_suppl:4029–29. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4029.

13. NCCN guidelines 2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

14. GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2017. Accessed November 4th, 2018.

15. Yao JC, et al. Gastrointestinal Cancers Symposium; January 20-22, 2011; San Francisco, CA. Abstract 159

16. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (Radianr -2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012. Available at: <http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/22119496>.

17. ESMO Upper Gastrointestinal Cancers Guidelines 2014/ *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl): vi57-63

18. Moehler M., Shitara K., Garrido M., Salman P., Shen L., Wyrwicz L., et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Annals of Oncology*, Volume 31 Supplement 4, September 2020. Abstract LBA6_PR.

19. Murphy B.A Carcinoma of the head and neck. In: Handbook of cancer chemotherapy. Skeel R.T., Khleif S.N.(eds). 8 th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2011: 69- 63.

20. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е издание, расширенное и дополненное. Практическая медицина. Москва 2015г.

21. Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения

22. //Постановление Правительства Республики Казахстан от 17 января 2012 года № 87.

23. Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности от 3 февраля 2012 года № 202 Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности», №202 от 03.02.2012

24. Ge L, Wang HJ, Yin D, Lei C, Zhu JF, Cai XH, Zhang GQ. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7384-93.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326149>

25. Nagaraja V, Eslick GD. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review J Gastrointest Oncol. 2015 Apr;6(2):143-54.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830034>

26. Gu J, Zheng L, Wang Y, Zhu M, Wang Q, Li X. Prognostic significance of HER2 expression based on trastuzumab for gastric cancer (ToGA) criteria in gastric cancer: an updated meta-analysis. Tumour Biol. 2014 Jun;35(6):5315-21

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2455754>

27. Sano T, Coit D, Kim HH, et al. for the IGCA Staging Project. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer

28. Association Staging Project. Gastric Cancer 2016; in press.

29. Kohei Shitara, Toshihiko Doi, Mikhail Dvorkin, Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncology 2018; 19: 1437-1448

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355453/>

30. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии 2020г.

<https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-21.pdf>