



Клинические рекомендации

Рак желудка

МКБ 10:C16

Год утверждения (частота пересмотра):2020

ID:KP574/1

URL

Профессиональные ассоциации

- **Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России» • Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

AJCC – Американский объединенный комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)

APACHE-II – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических

CIS – карцинома *insitu*

CPS – комбинированный показатель позитивности (combined positives core)

CTCAE–общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

D0–3 – объем лимфодиссекции

EBER – ранние EBV-транскрипты (EBV-earlytranscripts)

ECL – энтерохромаффиноподобный (enterochromaffin-like)

ECOG – Восточная объединенная группа онкологов (EasternCooperative OncologyGroup)

EMR – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка

en bloc – удаление элементов опухоли единым блоком

ESD – эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя

HIPEC – внутрибрюшинная гипертермическая химиотерапия (Hyperthermic IntraperitonealChemotherapy)

MSI – микросателлитная нестабильность (microsatelliteinstability)

peros – внутрь (способ введения лекарственного препарата)

PIPAC – аэрозольная внутрибрюшинная химиотерапия под давлением (Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy)

RECIST – критерии ответа солидных опухолей на терапию (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

TNM– (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей

UICC – Международныйсоюзпоборьбесраком (Union for International Cancer Control)

VEGFR – рецепторфактораростаэндотелия (vascular endothelial growth factor receptor)

в/в – внутривенно (способ введения лекарственного препарата)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ГЭ - гастрэктомия

ЗНО – злокачественное новообразование

КТ – компьютерная томография

ЛУ – лимфатический(е) узел(ы)

ЛФК – лечебная физическая культура

МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования

МКА – моноклональные антитела (код АТХ-классификации:L01XC)

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МОВ – медиана общей выживаемости

МРТ – магнитно-резонансная томография

нарушений состояния (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

НП – нутритивная поддержка

ОВ – общая выживаемость

ОСТ – оптимальная симптоматическая терапия (best supportive care)

ОЭ – объективный эффект

ПЖП – пищеводно-желудочный переход

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, ассоциированная с компьютерной томографией

РЖ – рак желудка

РФ – Российская Федерация

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

**** – препараты, используемые для парентерального питания

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off-label, офф-лейбл)

Термины и определения

Безрецидивная выживаемость (БРВ) (RFS, relapse free survival) – интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни, развития второй опухоли или смерти пациента от любой причины. Применяется в случае радикального лечения при локализованном процессе.

Время до прогрессирования болезни (ВДП) (TTP, time to progression) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни без учета смерти пациента от причин, не связанных с прогрессированием процесса.

Второй этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

Выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП) (PFS, progression free survival) – интервал времени от начала лечения (или даты рандомизации в клинических исследованиях) до даты прогрессирования болезни или смерти пациента от любой причины.

Гастрэктомия – удаление желудка с прилежащей клетчаткой и лимфатическими узлами.

Курс химиотерапии – период времени, исчисляемый с первого до последнего дня введения цитостатиков.

Общая выживаемость (ОВ) (OS, overall survival) – интервал времени от начала лечения до смерти пациента от любой причины.

Операция в объеме R1 – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (в краях резекции).

Операция в объеме R2 – удаление пораженного органа вместе с зонами регионарного метастазирования с оставлением видимых проявлений опухолевого процесса.

Первый этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания.

Полный эффект (ПЭ), или полная регрессия опухоли (ПР) (CR, complete response) – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4-х недель.

Предреабилитация (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

Прогрессирование болезни (ПБ) (PD, progression disease) – увеличение суммы измеряемых очагов на 20 % и более по сравнению с наименьшей суммой, зарегистрированной в процессе лечения и/или наблюдения, или появление хотя бы одного нового очага.

Радикальная операция (R0) – удаление пораженного органа в пределах здоровых тканей вместе с зонами регионарного метастазирования без остаточных проявлений опухолевого процесса.

Симптоматическое лечение – комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение наиболее тягостных проявлений опухолевого процесса, либо на лечение осложнений или коррекцию последствий, связанных с противоопухолевым лечением.

Стабилизация болезни (СБ) – уменьшение суммы измеряемых очагов менее чем на 30 % или увеличение суммы измеряемых очагов менее чем на 20 % при отсутствии новых очагов или явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

Третий этап реабилитации – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в том числе в условиях санаторно-курортных организаций).

Цикл химиотерапии – период времени, исчисляемый с первого дня первого введения цитостатиков до планируемого первого дня следующего курса, включает в себя дни введения препаратов и плановый перерыв между курсами. Примером 21-дневного цикла является режим XELOX: продолжительность курса 14 дней,

перерыв между курсами 7 дней; примером 14-дневного цикла являются режимы типа FOLFOX или FLOT, повторное введение препаратов в которых запланировано на 15 день, считая с 1-го дня введения препаратов предыдущего курса.

Частичный эффект (ЧЭ), или частичная регрессия (ЧР) (PR, partial response) – уменьшение суммы измеряемых опухолевых очагов на 30 % и более на срок не менее 4-х недель при отсутствии явного прогрессирования со стороны неизмеряемых очагов.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Рак желудка (РЖ) – гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РЖ является полиэтиологичным заболеванием; в качестве основных факторов выделяют следующие:

1. наследственность. Выделяют следующие наследственные раки и наследственные синдромы повышенного риска развития РЖ:
 - a. наследственный диффузный РЖ. Аутосомно-доминантный синдром, при котором имеются мутации в гене *CDH1*, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы Е-кадгерина. Приводит к развитию перстневидно-клеточного рака, который обнаруживается в 30–50 % случаев. Риск развития РЖ к 80 годам достигает 67 % для мужчин и 83 % для женщин, средний возраст выявления РЖ – 37 лет;
 - b. синдром Линча (Lynch) (наследственный неполипозный рак толстой кишки, ННРТК). Риск развития РЖ – от 1 до 13 %;
 - c. синдром ювенильного полипоза. Риск развития РЖ достигает 21 %;
 - d. синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers). Риск развития РЖ достигает 29 %;
 - e. семейный аденоматозный полипоз. Риск развития РЖ при нем 1–2 %;
2. инфицирование *Helicobacter pylori*;
3. вредные привычки – курение;
4. алиментарные – алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, зараженных микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов.

Фоновые заболевания: хронический атрофический гиперпластический гастрит, аденоматозные полипы, пернициозная анемия, состояния после резекции желудка, болезнь Менетрие (гипертрофическая гастропатия, гиперпластический гигантоскладочный гастрит) [1–6].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РЖ, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 5-е место в структуре заболеваемости в Российской Федерации (РФ) и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований. Отмечается географическая гетерогенность заболеваемости с максимальным уровнем в Японии, России, Чили, Корее, Китае, минимальным – в США, Австралии, Новой Зеландии. Мужчины заболевают в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [6, 7].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Злокачественное новообразование (ЗНО) желудка (C16):

C16.1 – ЗНО дна желудка

C16.2 – ЗНО тела желудка

C16.3 – ЗНО преддверия привратника

C16.4 – ЗНО привратника

C16.5 – ЗНО малой кривизны желудка неуточненной части

C16.8 – ЗНО большой кривизны желудка неуточненной части

C16.8 – Поражение желудка, выходящее за пределы вышеуказанных областей

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Международная гистологическая классификация эпителиальных опухолей и прединвазивных процессов (ВОЗ, 2019) с кодами МКБ-О [8]

Доброкачественные эпителиальные опухоли и прединвазивные процессы

8148/0 Железистая интраэпителиальная опухоль низкого риска малигнизации

8148/2 Железистая интраэпителиальная опухоль высокого риска малигнизации

8213/0 Зубчатая дисплазия низкого риска малигнизации*

8213/2 Зубчатая дисплазия высокого риска малигнизации*

Дисплазия кишечного типа

Дисплазия ямочного типа (желудочного типа)

Дисплазия желудочных крипт

8144/0 Аденома кишечного типа низкого риска малигнизации*

8144/2 Аденома кишечного типа высокого риска малигнизации*

Спорадическая желудочная аденома кишечного типа

Синдромная желудочная аденома кишечного типа

8210/0 Аденоматозный полип с дисплазией низкого риска малигнизации*

8210/2 Аденоматозный полип с дисплазией высокого риска малигнизации*

Злокачественные эпителиальные опухоли

8140/3 Аденокарцинома БДУ

8211/3 Тубулярная аденокарцинома

8214/3 Париетальноклеточный рак

8255/3 Аденокарцинома смешанного строения

8260/3 Папиллярная аденокарцинома БДУ

8265/3 Микропапиллярный рак БДУ

8430/3 Мукоэпидермоидный рак

8480/3 Слизистая (муцинозная) аденокарцинома

8490/3 Перстневидноклеточный рак

8490/3 Диффузный рак (poorlycohesivecarcinoma)

8512/3 Медуллярный рак с лимфоидной стромой

8576/3 Гепатоидная аденокарцинома

Панетоклеточный рак

8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ

8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак

8020/3 Недифференцированный рак БДУ

8014/3 Крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом

8022/3 Плеоморфный рак

8033/3 Саркоматоидный рак

8035/3 Рак с остеокластоподобными гигантскими клетками

8976/1 Гастробластома*

8240/3 Нейроэндокринная опухоль БДУ

8240/3 Нейроэндокринная опухоль G1

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G2

8249/3 Нейроэндокринная опухоль G3

8153/3 Гастронома БДУ

8156/3 Соматостатинома БДУ

8241/3 Энтерохромоаффинноклеточный карциноид

8242/3 ECL-клеточный карциноид

8246/3 Нейроэндокринный рак БДУ

8013/3 Крупноклеточный нейроэндокринный рак

8041/3 Мелкоклеточный нейроэндокринный рак

8154/3 Смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное новообразование (MiNEN)

*Нозологические единицы, впервые включенные в настоящую Классификацию ВОЗ (2019) [8].

1.5.2. Гистологическая классификация инвазивного РЖ по Лаурену (P. Laurén) (1965).

1. **Кишечный тип:** аденокарцинома представлена разнокалиберными папиллярными и/или железистыми структурами, а также солидными участками, выраженность слизееобразования значения не имеет значения (прототип – аденокарцинома кишечного типа).
2. **Диффузный тип:** аденокарцинома представлена диффузно растущими клетками с варибельным содержанием внутри- и внеклеточного муцина, без формирования железистых, папиллярных или солидных участков строения; клетки опухоли могут иметь как перстневидную, так и неперстневидную морфологию (прототип – перстневидноклеточный рак).
3. **Смешанный тип:** аденокарцинома представлена различными сочетаниями участков кишечного и диффузного типов.
4. **Неклассифицируемый тип:** к данному типу относятся все виды рака желудка, не имеющие морфологических характеристик ни одного из описанных выше типов [3].

Применение иных морфологических классификационных схем рака желудка (Goseki, Ming и др.) допустимо, однако не является обязательным элементом гистологического заключения.

1.5.3. Макроскопическая классификация РЖ

1. «Ранний» РЖ (T1N0–3M0):

- Тип 0 – поверхностные плоские опухоли;
- Тип 0-I – возвышенный (высота опухоли в 2 и более раза превышает толщину слизистой оболочки);
- Тип 0-II – поверхностный:
- 0-IIa – приподнятый тип;
- 0-IIb – плоский тип;
- 0-IIc – углубленный.
- Тип 0-III – изъязвленный (язвенный дефект слизистой оболочки).

2. Распространенный рак желудка:

- Тип I – грибовидный или полиповидный;
- Тип II – язвенный с четко очерченными краями (блюдцеобразный);
- Тип III – язвенно-инфильтративный;
- Тип IV – диффузно-инфильтративный (*linitis plastica*);
- Тип V – неклассифицируемые опухоли.

1.5.4. Японская классификация регионарных лимфатических узлов желудка.

Стандартную анатомическую номенклатуру лимфатической системы желудка редко используют при лечении пациентов раком желудка, поскольку она не отражает последовательность лимфооттока и прогностическую роль метастатического поражения той или иной группы лимфатических узлов в зависимости от локализации

опухоли в желудке. Кроме того, возникла необходимость систематизации объемов вмешательства на лимфатической системе. Наиболее удачной с практической точки зрения является классификация Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association, 1998) (табл. 1) [9].

В настоящее время обозначение групп лимфатических узлов по номерам принято большинством хирургов-онкологов и рекомендовано международным сообществом для классификации объемов лимфодиссекции при раке желудка. Принадлежность той или иной группы лимфатических узлов к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока может меняться в зависимости от локализации опухоли в желудке.

Таблица 1. Принадлежность регионарных лимфатических узлов желудка к 1, 2 или 3 этапу лимфооттока в зависимости от локализации опухоли

Группы ЛУ	Локализация опухоли					
	UML	L, LD	LM, M, ML	MU, UM	U	E
№ 1 – правые паракардиальные	1	2	1	1	1	
№ 2 – левые паракардиальные	1	M*	3	1	1	
№ 3 – малой кривизны	1	1	1	1	1	
№ 4sa – коротких желудочных сосудов	1	M	3	1	1	
№ 4sb – левые желудочно- сальниковые	1	3	1	1	1	
№ 4d – правые желудочно- сальниковые	1	1	1	1	2	
№ 5 – надпривратниковые	1	1	1	1	3	
№ 6 – подпривратниковые	1	1	1	1	3	
№ 7 – левой желудочной артерии	2	2	2	2	2	
№ 8a – общей печеночной артерии (передневерхние)	2	2	2	2	2	
№ 8p – общей печеночной артерии (задние)	3	3	3	3	3	
№ 9 – чревного ствола	2	2	2	2	2	
№ 10 – ворот селезенки	2	M	3	1	1	
№ 11p – проксимального отдела селезеночной артерии	2	2	2	2	2	
№ 11d – дистального отдела селезеночной артерии	2	M	3	2	2	
№ 12a – левые гепатодуоденальные	2	2	2	2	3	
№ 12b, p – задние гепатодуоденальные	3	3	3	3	3	
№ 13 – ретропанкреатические	3	3	3	M	M	
№ 14v – по ходу верхней брыжеечной вены	2	2	3	3	M	
№ 14a – по ходу верхней брыжеечной артерии	M	M	M	M	M	
№ 15 – средние ободочные	M	M	M	M	M	
№ 16a1 – ЛУ аортального отверстия диафрагмы	M	M	M	M	M	
№ 16a2, b1– средние парааортальные	3	3	3	3	3	
№ 16b2 – нижние парааортальные	M	M	M	M	M	
№ 17 – передние панкреатические	M	M	M	M	M	
№ 18 – нижние панкреатические	M	M	M	M	M	
№ 19 – поддиафрагмальные	3	M	M	3	3	2
№ 20 – пищевого отверстия диафрагмы	3	M	M	3	3	1
№ 110 – нижние паразофагеальные	M	M	M	M	M	3
№ 111 – наддиафрагмальные	M	M	M	M	M	3
№ 112 – задние медиастинальные ЛУ	M	M	M	M	M	3
(U – верхняя треть, M – средняя треть, L – нижняя треть желудка, D – переход на ДПК, E – распространение на пищевод) *M – поражение лимфатических узлов классифицируется как отдаленные метастазы						

В соответствии с вышеописанной классификацией определяют объемы лимфодиссекции при раке желудка:

- D0 – отсутствие лимфодиссекции либо неполное удаление лимфатических узлов 1 этапа;
- D1 (стандартная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1 этапа (группы 1–6);
- D2 (расширенная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1 и 2 этапов (перигастральные, лимфатические узлы по ходу ветвей чревного ствола и гепатодуоденальной связки, группы 1–11, 12a, 14v)*;
- D3 (парааортальная лимфодиссекция) – удаление лимфатических узлов 1, 2 и 3 этапов.

Примечания:

- * – объем D2-лимфодиссекции варьирует в зависимости от локализации опухоли в желудке и типа хирургического вмешательства (дистальная или проксимальная субтотальная резекция, гастрэктомия);
- при «раннем» РЖ допускается неполное удаление лимфатических узлов 2 этапа, так называемая лимфодиссекция D1+ (см. «Хирургическое лечение раннего рака желудка»);
- ** – удаление 13, 14а, 15 групп лимфатических узлов (ЛУ) не входит в объем D3-лимфодиссекции в связи с крайне неблагоприятным прогнозом при их метастатическом поражении;
- согласно TNM-классификации (международная классификация стадий развития раковых опухолей), UICC поражение лимфатических узлов 3 порядка классифицируется как M1.

1.5.5. Стадирование РЖ по системе TNM 8 изд.

Стадирование РЖ основывается на результатах клинического обследования (сTNM) [3]; при отсутствии отдаленных метастазов окончательная стадия устанавливается после операции по результатам гистологического исследования операционного материала (pTNM), при котором должны быть оценены следующие параметры:

1. глубина инвазии опухоли в стенку желудка и выход за ее границы (категория «Т»);
2. количество удаленных лимфатических узлов и количество лимфоузлов, пораженных метастазами (категория «N»); для определения категории «N» необходимо исследовать не менее 16 удаленных лимфатических узлов.

В тех случаях, когда опухоль оценивают во время или сразу после комбинированного или комплексного лечения, значения категорий сTNM или pTNM сопровождаются префиксом «у». Значения ycTNM или ypTNM характеризуют распространенность опухоли на момент исследования.

При вовлечении в опухолевый процесс зоны пищеводно-желудочного перехода аденокарциному, центр которой расположен на 2–5 см ниже анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (III тип по Зиверту), классифицируют и лечат как РЖ. Если центр аденокарциномы, вовлекающей зону пищеводно-желудочного перехода, расположен на уровне зубчатой линии, т.е. в пределах 2 см ниже и 1 см выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода (II тип по Зиверту), или в нижней трети пищевода выше анатомической границы пищеводно-желудочного перехода в пределах 1–5 см (I тип по Зиверту), процесс классифицируют и лечат как рак пищевода.

Тактика лечения локализованных форм аденокарциномы кардиоэзофагеального перехода I и II типов по Зиверту аналогична тактике лечения рака пищевода, лечение диссеминированных и метастатических форм – аналогично лечению диссеминированного РЖ [3].

Классификация РЖ по системе TNM и группировка по стадиям согласно 8-й редакции Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. TNM-классификация AJCC(8 изд., 2017)

Классификация TNM	
<i>Т – характеристика первичной опухоли, т.е. максимальная глубина инвазии опухоли в стенку желудка</i>	
Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Данных о наличии первичной опухоли не выявлено
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия
T1	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой
T1a	Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки
T1b	Опухоль захватывает подслизистый слой
T2	Опухоль захватывает мышечный слой
T3	Опухоль захватывает субсерозную оболочку без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины, 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 используются 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 селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство
<i>N – характеристика состояния регионарных лимфатических узлов (для точной оценки pN необходимо иссечение и исследование не менее 16 лимфоузлов)</i>	
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 и более регионарных лимфатических узлов: <ul style="list-style-type: none"> N3a: поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов N3b: поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов
<i>M – характеристика отдаленных метастазов</i>	
Mx	Наличие отдаленных метастазов установить невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины

Таблица 3. Рак желудка: группировка по стадиям (прогностическим группам)

Стадирование РЖ по системе TNM, 8 редакция, 2017 г.											
клиническое				патоморфологическое				после неоадьювантной терапии			
Стадия	cT	cN	cM	Стадия	pT	pN	M	Стадия	ypT	ypN	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	–	–	–	–
I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0	IB	T1	N1	M0		T2	N0	M0
					T2	N0	M0		T1	N1	M0
IIA	T1	N1, N2, N3	M0	IIA	T1	N2	M0	II	T3	N0	M0
	T2	N1, N2, N3	M0		T2	N1	M0		T2	N1	M0
						T3	N0		M0	T1	N2
IIB	T3	N0	M0	IIB	T1	N3a	M0		T4a	N0	M0
	T4a	N0	M0		T2	N2	M0		T3	N1	M0
					T3	N1	M0		T2	N2	M0
					T4a	N0	M0		T1	N3	M0
III	T3	N1,N2 N3 или	M0	IIIA	T2	N3a	M0	III	T4a	N1	M0
	T4a	N1,N2 N3 или	M0		T3	N2	M0		T3	N2	M0
					T4a T4b	N1 или N2 N0	M0		T2	N3	M0
				IIIB	T1 T2	N3b N3b	M0		T4b T4b	N0 N1	M0
					T3 T4a	N3a N3a	M0		T4a	N2	M0
					T4b	N1 или N2	M0		T3	N3	M0
	IIIC	T3 T4a	N3b N3b	M0	T4b T4b	N2 N3	M0				
		T4b	N3a N3b или	M0	T4a	N3	M0				
IVA	T4b	Любое Nлюбое	M0	IV	Любое T	Любое N	M1	IV	Любое T	Любое N	M1
IVB	Любое T	Любое Nлюбое	M1								

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы при РЖ можно разделить на симптомы общего характера (общая слабость, прогрессирующее похудание, ухудшение аппетита, тошнота, анемия, боли в эпигастральной области) и симптомы, обусловленные локализацией, формой роста опухоли, метастазированием. При локализации опухоли в кардиоэзофагеальном отделе возникает дисфагия, при раке антрального отдела желудка с пилоростенозом – тошнота и рвота съеденной пищей. Изъязвленный рак чаще осложняется кровотечением и перфорацией, диффузно-инфильтративный рак, приводящий к уменьшению объема желудка, сопровождается чувством переполнения после приема небольшого объема пищи [11-13].

2. Диагностика

Критерии установления диагноза/состояния:

1. данные анамнеза;
2. данные физикального обследования и инструментального исследования;
3. данные патолого-анатомического исследования.

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза у всех пациентов с предполагаемым диагнозом рак желудка с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** у всех пациентов с диагнозом рак желудка провести тщательное физикальное обследование, включая оценку общего состояния по шкале ECOG (см. приложение Г1) и оценку нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 (см. приложение Г2) с целью определения тактики сопроводительной терапии и программы нутритивной поддержки [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с диагнозом рак желудка выполнять общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический, коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), общий (клинический) анализ мочи с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** развернутые клинический и биохимический общетерапевтический анализы крови, исследование свертывающей системы крови, анализ мочи выполняются перед планированием любого метода лечения. У пациентов, получающих химиотерапию, перед каждым курсом выполняются клинический и биохимический анализы крови, остальные – по показаниям.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с диагнозом рак желудка выполнять эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) с мультифокальной биопсией опухоли в 6–8 участках с целью определения локализации первичной опухоли в желудке и получения морфологической верификации [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** эндоскопическое исследование – наиболее информативный метод исследования для диагностики РЖ, позволяющий непосредственно визуализировать опухоль, определить ее размеры, локализацию и макроскопический тип, оценить угрозу осложнений (кровотечение, перфорация), а также получить материал для морфологического исследования. Для получения достаточного количества материала требуется выполнение 6–8 биопсий стандартными эндоскопическими щипцами. При подслизистом инфильтративном росте опухоли возможен ложноотрицательный результат биопсии, что требует повторной глубокой биопсии. Эффективность метода возрастает при использовании современных технологий эндоскопической визуализации (увеличительной эндоскопии, узкоспектральной визуализации, хромоэндоскопии, флуоресцентной диагностики). У пациентов, получающих паллиативную лекарственную терапию, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью оценки эффективности терапии выполняется по клиническим показаниям.*

- Рекомендовано ЭГДС дополнить эндосонографией с целью определения дистальной и проксимальной границы опухоли, индекса Т и N [4, 5, 14–17].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с «ранним» РЖ (T1N0–3M0) **рекомендуется** выполнять эндосонографию желудка в случаях, когда планируется выполнение эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) или эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка с диссекцией подслизистого слоя (ESD) [4,5,14–17].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндосонография), выполняемое до начала лечения, позволяет определить глубину инвазии опухоли (Т-стадия) и наличие патологически измененных или увеличенных вовлеченных лимфоузлов (N-стадия), также прорастание опухоли в соседние структуры. Данный метод имеет особое значение при «раннем» РЖ (сTcis–T1aN0M0), когда точное определение глубины инвазии и распространенности процесса позволяет планировать органосохранное лечение (эндоскопическая резекция).

- **Рекомендуется выполнять рентгеноскопию пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки при распространении опухоли на пищевод и/или двенадцатиперстную кишку для планирования доступа и объема операции или при наличии симптомов опухолевого стеноза [11-13].**

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: полипозиционное рентгеноконтрастное исследование позволяет определить локализацию и протяженность опухолевого поражения, выявить распространение на пищевод и двенадцатиперстную кишку, оценить выраженность и протяженность стеноза. Рентгенологическое исследование обладает высокой эффективностью при диффузно-инфильтративном раке желудка, когда из-за подслизистого роста результаты биопсии могут быть отрицательными. Выполнение рентгенографии при раннем раке желудка нецелесообразно ввиду низкой информативности.

- Всем пациентам с диагнозом рак желудка с целью первичной оценки распространенности опухоли **рекомендуется** выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) надключичных зон и при невозможности своевременного выполнения КТ/МРТ - брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза [4-5, 18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: трансабдоминальное УЗИ позволяет выявлять метастатическое поражение печени, увеличение перигастральных и забрюшинных лимфатических узлов, яичников, асцит, а также прорастание опухоли за пределы стенки органа и вовлечение соседних структур. Достоинства метода – неинвазивный характер, простота и доступность исследования, а основные недостатки – влияние субъективных и объективных факторов на точность получаемых сведений (особенности телосложения пациента, подготовленность к исследованию, технические характеристики аппаратуры и опыт врача).

- Всем пациентам с диагнозом рак желудка **рекомендуется** выполнять компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием для оценки распространенности опухолевого процесса и планирования лечения [4,5,19-21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием является стандартом уточняющей диагностики при раке желудка в большинстве развитых стран. На практике при невозможности своевременного выполнения КТ/МРТ данные исследования могут быть отчасти заменены УЗИ органов брюшной полости, малого таза и рентгенографией грудной клетки в двух проекциях у пациентов в ситуациях, когда выявление метастазов не имеет клинического значения (например, пациенты с отдаленными метастазами, получающие паллиативную химиотерапию для оценки динамики процесса[22,23]).

- Пациентам с диагнозом рак желудка IV–III стадией **рекомендуется** выполнять диагностическую лапароскопию с забором смывов с брюшины для цитологического исследования (определения) свободных опухолевых клеток в лаваже и забором материала обнаруженных изменений для патолого-анатомического исследования с целью выявления перитонеальной диссеминации и свободных опухолевых клеток в смыве с брюшины [5,24-28].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: диагностическая лапароскопия – наиболее точный метод предоперационной диагностики перитонеальной диссеминации, также позволяет определить локализацию и распространение на серозную оболочку первичной опухоли. Диагностическая лапароскопия должна сопровождаться забором материала для патолого-анатомического исследования обнаруженных изменений и забором смывов с брюшины для цитологического исследования – определения свободных опухолевых клеток в лаваже. Цитологическое исследование смывов из брюшной полости является обязательным элементом стадирования опухоли. Выявление опухолевых клеток в смыве из брюшной полости расценивается как M1 и требует соответствующего лечения

[4,5,26-27]. *Диагностическая лапароскопия – наиболее информативный метод оценки эффективности химиотерапии при перитонеальной диссеминации опухоли. Процедура обязательна при тотальном и субтотальном поражении желудка.*

- С целью оценки распространенности опухолевого процесса при планировании специфического противоопухолевого лечения всем пациентам с диагнозом рак желудка **рекомендуется** оценить статус лимфатических узлов шеи с помощью УЗИ [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при выявлении по данным КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) очагов, подозрительных на метастатические, выполнить их биопсию под контролем УЗИ/КТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения, например, переводит процесс из локализованного в диссеминированный или очаг является единственным проявлением болезни [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выполнить позитронно-эмиссионную томографию, ассоциированную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), при подозрении на метастазы по данным КТ или МРТ в случаях, когда их подтверждение принципиально меняет тактику лечения - с целью подтверждения М1 и определения показаний к хирургическому лечению или лучевой терапии [30,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса пациента по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога и иные диагностические исследования, необходимые для оценки состояния пациента в конкретной клинической ситуации [11-13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Патолого-анатомическое исследование

- У всех пациентов с диагнозом рак желудка после хирургического лечения **рекомендуется** проводить патолого-анатомическое исследование операционного материала, в заключении рекомендуется отразить следующие характеристики для определения стадии заболевания и прогноза [7, 8]:
- *Гистологический тип опухоли*: номенклатура классификации ВОЗ (2019) [8].
- *Наличие перстневидных клеток в опухоли*: не выявлены / доля перстневидных клеток <50 % (аденокарцинома с перстневидно-клеточным компонентом) / перстневидно-клеточный рак.
- *Grade* (если применимо): указать только одну степень злокачественности – наихудшую (доля наиболее агрессивного компонента должна быть не менее 15 % от объема инвазивной опухоли).
- *Опухоль прорастает в*: собственную пластинку слизистой оболочки / мышечную пластинку слизистой оболочки/ подслизистый слой / мышечный слой / субсерозный слой / серозный слой.
- *Прорастание в соседние структуры*: не выявлено / в селезенку / поперечную ободочную кишку / печень / диафрагму / поджелудочную железу / брюшную стенку / надпочечник / почку / тонкую кишку / забрюшинную клетчатку / иное (указать).
- *Прорастание в сальники*: не выявлено / большой сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника) / малый сальник без прорастания брюшины (и в брюшину сальника).
- *Распространение опухоли на стенку двенадцатиперстной кишки*: не выявлено / прорастает слизистую оболочку / подслизистый слой / мышечную оболочку / серозную оболочку.
- *Распространение на стенку пищевода*: не выявлено / прорастает в слизистую оболочку / подслизистый слой / мышечную оболочку / адвентицию.
- *Тип по Lauren* – кишечный / диффузный / смешанный / неклассифицируемый.
- *Проксимальный край резекции* – R0 / R1 / R2.
- *Дистальный край резекции* – R0 / R1 / R2.
- *Циркулярный край резекции* (только для кардиальных опухолей) – (расстояние в мм).
- *Слизистая оболочка желудка вне опухоли*.
- *Лимфо/васкулярная инвазия*.
- *Перинеуральная инвазия*.
- *Лечебный патоморфоз опухоли* (Backer К.и соавт., Mandard А.М. и соавт. [32, 33]).
- *Количество исследованных лимфатических узлов* (должно быть исследовано не менее 16 лимфатических узлов).
- *Количество пораженных лимфатических узлов*.
- *Количество лимфатических узлов с микрометастазами или изолированными опухолевыми клетками*.

- Лимфатические узлы по группам (если были маркированы по группам клиницистом)[3,4,5,8,9,34,35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: принимая во внимание требования последней классификации ВОЗ (2019), гистологическую градацию аденокарциномы желудка предпочтительно выполнять бинарно, разделяя опухоли на карциномы низкой (Low grade) или высокой (High grade) степени злокачественности, заменив применяемую ранее четырехступенчатую схему градации. С целью преемственности схем градации в Приложении Г3 приведена гистологическая градация аденокарцином желудка.

Необходимо отметить, что отдельные виды карцином желудка либо всегда имеют единственную (неизменную) степень злокачественности, либо, в связи со значительной редкостью, не имеют ее вовсе. В связи с данными особенностями указывать степень злокачественности в гистологическом заключении для приведенных ниже новообразований необязательно: микропапиллярный рак, перстневидноклеточный рак (G3), медуллярный рак с лимфоидной стромой (G3), гепатоидная аденокарцинома, недифференцированный рак (G4), плеоморфный рак (G4), саркоматоидный рак, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, гастробластома, крупноклеточный нейроэндокринный рак (G3), мелкоклеточный рак (G3).

В новообразованиях смешанного строения (напр., MiNEN) степень злокачественности должна быть указана для каждого компонента отдельно. Прогноз заболевания оценивается с учетом наиболее злокачественного компонента опухоли смешанного строения.

Клинико-морфологические особенности злокачественных эпителиальных новообразований желудка

Тубулярная аденокарцинома – наиболее частая разновидность аденокарциномы желудка (45–64 % случаев), прогноз которой напрямую ассоциирован со степенью злокачественности опухоли.

Диффузный рак (включая перстневидноклеточный рак) – второй по частоте встречаемости гистологический тип аденокарциномы желудка (20–54 % случаев), всегда имеющий низкую дифференцировку и высокую степень злокачественности.

Слизистая (муцинозная) аденокарцинома – частота встречаемости этого варианта аденокарциномы находится в пределах 2,1–8,1 %; генетически данный тип рака отличается от аденокарцином кишечного или диффузного типов (по Лаурену).

Папиллярная аденокарцинома – частота встречаемости данного вида рака желудка не превышает 10 %; несмотря на высокую дифференцировку, опухоль отличается высокой частотой метастатического поражения печени и неблагоприятным прогнозом.

Аденокарцинома смешанного строения – опухоль встречается в 6–22 % случаев и состоит не менее чем из двух самостоятельных гистологических вариантов аденокарциномы. Прогноз смешанных аденокарцином менее благоприятен по сравнению с монокомпонентными аналогами.

Медуллярный рак с лимфоидной стромой – аденокарцинома, канцерогенез которой ассоциирован с вирусом Эпштейна–Барр; частота встречаемости медуллярного рака составляет 1–7 %; несмотря на низкую степень дифференцировки, опухоль отличается благоприятным прогнозом; в сомнительных случаях для верификации диагноза рекомендуется применение флуоресцентной *in situ* гибридизации (EBER).

Микропапиллярный рак – как самостоятельная опухоль (а не минорный компонент более частых аденокарцином) данный вид рака желудка встречается сравнительно редко и отличается высокой частотой развития лимфогенных метастазов.

Плоскоклеточный рак, железисто-плоскоклеточный рак – редкие гистологические варианты рака желудка, которые могут отличаться более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Мукоэпидермоидный рак, панетоклеточный рак, париетальноклеточный рак, гепатоидная аденокарцинома, рак с остеокластоподобными гигантскими клетками, крупноклеточный рак с рабдоидным фенотипом, плеоморфный рак, саркоматоидный (веретенноклеточный) рак – крайне редкие разновидности рака желудка; в части случаев для верификации диагноза обязательно применение дополнительных морфологических методов исследования.

Недифференцированный (анapластический) рак – всегда является диагнозом исключения и может быть поставлен только при полном исключении аденогенной, плоскоклеточной, нейроэндокринной или иной специализированной дифференцировки опухоли с помощью дополнительных морфологических методов исследования; опухоль отличается более агрессивным течением по сравнению с типичной аденокарциномой сходной стадии.

Гастробластома – крайне редкая бифазная опухоль, ассоциированная с транслокацией MALAT-GLI1 и отличающаяся преимущественным поражением мужчин, молодым возрастом пациентов (медиана – 27 лет); для постановки диагноза необходимо выявление транслокации MALAT-GLI1; в связи с редкостью выявления, в настоящее время прогноз не может быть определен [3,4,5,8,9,34,35].

2.5.2. Оценка лечебного патоморфоза

- У всех пациентов с диагнозом РЖ, которым перед операцией проводили курсы химио- или лучевой терапии, **рекомендуется** оценка лечебного эффекта (патоморфоза) в операционном материале в соответствии с классификацией Becker K. [32] или Mandard A.M [33] (см. Приложение Г.4).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: в настоящее время в мировой практике отсутствует общепринятая схема оценки лечебного патоморфоза (Tumor Regression Grade, TRG) в карциномах желудка. Тем не менее экспертная панель ВОЗ предлагает использовать хорошо себя зарекомендовавшие схемы, предложенные Becker K. с соавт. или Mandar d A.M. с соавт. Использование схем оценки лечебного эффекта по Е.Ф. Лушникову или Г.А. Лавниковой не рекомендуется. Оценка лечебного эффекта может проводиться только при исследовании операционного материала и только в инвазивном компоненте остаточной опухоли (требуется тотальное исследование ложа остаточной карциномы).

2.5.3. Дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования

- С целью определения показаний к таргетной терапии, в случае местно-распространенной неоперабельной или диссеминированной аденокарциномы при исследовании операционного или биопсийного материала **рекомендуется**:
 1. патолого-анатомическое исследование белка к рецепторам HER2/neu с применением иммуногистохимических методов или определение амплификации гена HER2 методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для определения показаний к назначению трастузумаба** [36];
 2. определение микросателлитных повторов ДНК в биопсийном (операционном) материале методом ПЦР или дефицита репарации неспаренных оснований ДНК для определения показаний к назначению иммунотерапии [37];
 3. определение экспрессии белка PD-L1 иммуногистохимическим методом в блоках опухоли для определения показаний к назначению антител моноклональных (ингибиторов рецепторов PD-1). Результат является положительным, если комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1 . CPS – это отношение числа PD-L1 окрашенных клеток (включая опухолевые, лимфоциты, макрофаги) к общему числу опухолевых клеток, умноженное на 100 [4-5,38].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение

3.1. Хирургическое лечение

3.1.1. Эндоскопическое лечение «раннего» РЖ (сTis–T1aN0M0).

- **Рекомендуется** выполнять лечение «раннего» РЖ(сTis–T1aN0M0) с помощью эндоскопических методов у отобранной группы пациентов в соответствии с критериями для эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка (EMR) и эндоскопической резекции слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя (ESD) (см. ниже «Критерии отбора пациентов для EMR/ESD»)[39-43].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: важной клинической особенностью «раннего» РЖ является низкая частота лимфогенного метастазирования. Общая частота поражения регионарных лимфатических узлов при опухолях категории T₁ не превышает 10–15%. При инвазии в пределах слизистого слоя этот показатель составляет около 3%, а при вовлечении подслизистого достигает 20 %. При сочетании таких признаков как инвазия в пределах слизистой оболочки, размеры опухоли до 2 см, I, Па–b тип роста, высокая или умеренная степень дифференцировки, метастазы в лимфатических узлах практически не встречаются [39,40].

Критерии отбора пациентов для EMR или ESD [39,40]:

- инвазия в пределах слизистой оболочки (включая рак in situ; T1a);
- аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки;
- I, Па–b типы опухоли размером до 2 см без изъязвления;
- отсутствие клинически определяемых (эндосонография, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах.

Показания к эндоскопическому лечению могут быть расширены у пациентов с высоким риском хирургического вмешательства. При планировании эндоскопического лечения всем пациентам выполняют комплексное эндоскопическое обследование с использованием современных методик (рентгеновская компьютерная томография, увеличительная эндоскопия, NBI, хромоэндоскопия, эндосонография) для оценки глубины инвазии и определения истинных границ поражения, включая очаги тяжелой дисплазии [39,40].

Варианты эндоскопического лечения:

- Рекомендуется выполнение EMR/ESD при размерах опухоли до 10–15 мм и макроскопическом типе роста 0-IIa [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется выполнение ESD при опухолях большей протяженности, но соответствующих критериям отбора пациентов для EMR/ESD[40]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется подготовка пациента к EMR/ESD как к открытой операции [40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наиболее частые осложнения эндоскопического лечения – кровотечение и перфорация, поэтому пациент должен быть подготовлен к эндоскопической резекции слизистой как к открытой операции. В большинстве случаев кровотечение удастся оставить с помощью эндоскопических методов гемостаза. После операции назначают ингибиторы протонной помпы до полного рубцевания образовавшегося дефекта слизистой оболочки.

- Рекомендовано патолого-анатомическое исследование операционного материала – удаленного фрагмента слизистой оболочки, при обнаружении инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, размере опухоли более 2 см, выявлении низкодифференцированных форм или наличии лимфо/васкулярной инвазии рекомендовано повторное хирургическое лечение [4,5]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.2. Хирургическое лечение при «раннем» РЖ

- **Рекомендуется** выполнять хирургическое лечение «раннего» РЖ (сTis–T1aN0M0) у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопического лечения или при отсутствии технических возможности для выполнения эндоскопической резекции слизистой оболочки [4,5, 40, 44-47].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: при «раннем» РЖ у пациентов, не соответствующих критериям отбора для эндоскопического лечения, показано хирургическое вмешательство.

Стандартный объем операции при лечении «раннего» рака аналогичен объему при распространенном раке и включает субтотальную резекцию желудка или гастрэктомия с лимфаденэктомией. Учитывая низкую частоту поражения лимфатических узлов второго порядка, согласно рекомендациям Японской ассоциации по РЖ адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии при опухолях T1 является удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов № 7, 8а, 9 (лимфаденэктомия D1+)[40].

Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция при «раннем» РЖ не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений и летальности, и не ухудшает прогноз. Лапароскопическая дистальная субтотальная резекция желудка при «раннем» РЖ может быть рекомендована как стандартный вариант хирургического лечения наряду с обычными открытыми вмешательствами [44,45].

3.1.3. Хирургическое лечение пациентов РЖ при стадии ≥сT1b

- **Рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство при РЖ T1b–4NлюбоеM0 [4,5, 40–49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: онкологические противопоказания к хирургическому вмешательству при РЖ – наличие отдаленных метастазов. Операцию в этих случаях выполняют по витальным показаниям пациентам с осложненным течением опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, стеноз) в резекционном объеме, лимфодиссекция не показана.

Локальное лечение (хирургия, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия) олигометастатической болезни может иметь место у тщательно отобранных пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и с возможностью достижения статуса R0 после хирургического вмешательства. В случаях прогрессирования заболевания в виде изолированного метастатического поражения яичников пациенткам может быть выполнено их хирургическое удаление, однако тактика должна быть обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме[5].

При непосредственном распространении опухоли на соседние органы и анатомические структуры (печень, поджелудочную железу, ободочную кишку, диафрагму) выполняют комбинированные операции[40, 46–48].

Планирование и реализация хирургического лечения при раке желудка включает несколько этапов: выбор оперативного доступа, выбор объема операции на органе, вмешательство на лимфатических путях (лимфодиссекция), выбор способа реконструкции.

3.1.3.1. Выбор оперативного доступа

- Пациентам с «ранним» РЖ, которым невозможно выполнение EMR/ESD, **рекомендуется** выполнять хирургическое вмешательство из открытого или лапароскопического доступа [46–48].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: одним из оперативных доступов является лапароскопический. Выполнение резекционных вмешательств из лапароскопического доступа при раннем раке желудка может быть рассмотрено как стандартная процедура наряду с открытыми вмешательствами при «раннем» дистальном РЖ [44,45]. Роль лапароскопического доступа при операциях у пациентов местно-распространенным РЖ исследуется [49 - 53]. Выполнение вмешательства из лапароскопического доступа при распространенном РЖ, а также в случаях, когда требуется гастрэктомия, может быть рекомендовано только в медицинских организациях с наличием достаточного оснащения и обученных специалистов.

- У пациентов с диагнозом РЖ при выполнении резекционного вмешательства из открытого доступа **рекомендуется** использовать лапаротомный или комбинированный торако-лапаротомный доступ, в зависимости от уровня поражения пищевода [4,5,46–48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: выбор оперативного доступа при открытых операциях зависит от уровня распространения опухоли на пищевод и функционального состояния пациента.

При ограниченных опухолях, вовлекающих розетку кардии и переходящих на дистальный отдел пищевода, может использоваться торако-лапаротомный доступ слева либо широкая диафрагмотомия из лапаротомного доступа.

- При раке с тотальным поражением желудка и переходом на пищевод или раке тела, распространившимся на проксимальный отдел желудка и пищевод, комбинированный абдомино-торакальный доступ не улучшает отдаленные результаты в связи с ранним метастазированием в брюшной полости. В этих случаях

рекомендуется абдомино-медиастинальный доступ (в ряде случаев, при высоком пересечении пищевода, с целью безопасного формирования пищеводно-кишечного соустья, возможно применение торакотомии слева по VI межреберью [4,5,46-48]. При РЖ без вовлечения кардиоэзофагеального перехода и пищевода операцию целесообразно выполнять из срединного лапаротомного доступа.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.1.3.2. Выбор объема операции на желудке

- **Рекомендуется** выполнять **дистальную субтотальную резекцию желудка** при раке антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка [46-48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: допустимо выполнение дистальной субтотальной резекции у пациентов с низкими функциональными резервами при распространении опухоли на нижнюю треть тела желудка, если она имеет экзофитную или смешанную формы роста (I–II типы по Borrmann). Лимфатические узлы, не удаляемые при данной операции (левые паракардиальные, узлы в воротах селезенки), при раке нижней трети желудка поражаются крайне редко[48].

- **Рекомендуется** выполнять **проксимальную субтотальную резекцию желудка** при раке кардиоэзофагеального перехода, а также при небольших опухолях кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста[4, 5, 40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При резектабельном раке желудка типа *linitis plastica*, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного рака желудка **рекомендуется** выполнять только гастрэктомию [4, 5, 40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** выполнять **гастрэктомию (ГЭ)** – полное удаление желудка с регионарными лимфатическими узлами – во всех случаях, кроме рака антрального отдела желудка при отсутствии очагов тяжелой дисплазии и рака *in situ* в остающейся части желудка, рака кардиоэзофагеального перехода, а также небольших опухолей кардиального отдела или дна желудка экзофитной или смешанной формы роста, [4, 5, 40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- При резектабельном раке желудка типа *linitis plastica*, недифференцированных формах рака, синдроме наследственного диффузного рака желудка **рекомендуется** выполнять только гастрэктомию [4,5,40].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Объем радикальной операции по поводу рака желудка должен включать:

- удаление единым блоком пораженного желудка (или соответствующей его части) с обоими сальниками, клетчаткой и лимфатическими узлами регионарных зон;
- пересечение органа на расстоянии не менее 5 см от макроскопически определяемого края опухоли с отграниченным (типы I–II по Borrmann) типом роста и не менее 6–7 см при раке язвенно-инфильтративного и диффузного типов (типы III–IV по Borrmann). Для подтверждения радикальности операции выполняют срочное морфологическое исследование краев резекции по линии пересечения органов [4, 5].

3.1.3.3. Лимфодиссекция

- **Рекомендуется** выполнять стандартный объем лимфодиссекции – D2 при хирургическом лечении РЖ [4,5,40,46-48,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: поражение регионарных лимфатических узлов при РЖ – один из ведущих прогностических факторов. Общая частота лимфогенного метастазирования при РЖ напрямую зависит от глубины инвазии. При опухолях T1 частота поражения лимфатических узлов не превышает 10–15 %, а при опухолях категории T4b достигает 90 %. Наиболее часто при РЖ поражаются лимфатические узлы 1 и 2 порядка (№ 1–11) – 15,7 и 20,3 % соответственно.

При опухолях желудка T1адекватным и достаточным объемом лимфаденэктомии является удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов № 7, 8а, 9 групп (лимфаденэктомия D1+) [40].

Стандартным объемом вмешательства на лимфатической системе при РЖ в настоящее время считают удаление лимфатических узлов 1 и 2 порядка – лимфодиссекция D2. Выполнение парааортальной лимфаденэктомии (D3) нецелесообразно, поскольку она не улучшает выживаемость пациентов и сопровождается большей частотой послеоперационных осложнений) [55].

В настоящее время набор групп лимфатических узлов, удаляемых в процессе лимфодиссекции, связывают не с локализацией первичной опухоли в том или ином отделе желудка, а с типом операции.

Варианты лимфодиссекции при ГЭ [40]:

- D1-лимфодиссекция – удаление 1–7 групп лимфатических узлов;
- D1+ лимфодиссекция – удаление 1–7, 8а, 9, 11р групп лимфатических узлов (+110 группы при переходе опухоли на пищевод);
- D2-лимфодиссекция – удаление 1–7, 8а, 9, 10, 11р, 11d и 12а групп лимфатических узлов (+19, 20, 110 и 111 групп ЛУ при переходе опухоли на пищевод).

Варианты лимфодиссекции при дистальной резекции желудка:

- D1-лимфодиссекция – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6 и 7 групп лимфатических узлов;
- D1+ лимфодиссекция – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8а, 9 групп лимфатических узлов;
- D2-лимфодиссекция – удаление 1, 3, 4sb, 5, 6, 7, 8а, 9, 11р и 12а групп лимфатических узлов.

Варианты лимфодиссекции при проксимальной резекции желудка:

- D1-лимфодиссекция – удаление 1, 2, 3а, 4sb, 4sa и 7 групп лимфатических узлов;
- D1+ лимфодиссекция – удаление 1, 2, 3а, 4sb, 4sa и 7 групп ЛУ, а также лимфатических узлов 8а, 9 и 11р групп (+110 группы ЛУ при переходе опухоли на пищевод);
- D2-лимфодиссекция – не предусмотрена

Выполнение во всех случаях спленэктомии при РЖ в настоящее время признано нецелесообразным, поскольку не оказывает влияния на прогноз, повышает частоту осложнений и летальность [56,57].

- **Рекомендуется** при хирургическом лечении РЖ выполнять спленэктомию при:
 - непосредственном распространении опухоли на селезенку;
 - локализации Т3–4 опухоли на задней стенке и большой кривизне верхней трети тела желудка;
 - интраоперационной травме;
 - наличии определяемых метастазов в лимфатических узлах ворот селезенки; инвазии опухоли хвоста поджелудочной железы и селезеночных сосудов [4,5,56,57].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

3.2. Комбинированное лечение РЖ при отсутствии отдаленных метастазов

- **Рекомендуется** у пациентов с диагнозом рак желудка проведение комбинированного лечения по одному из вариантов:

1) при $cT \geq 2N$ любоеM0 – периоперационная химиотерапия [5, 58–62];

2) в случае начала лечения с R0 оперативного вмешательства и pT любоеN1–3M0, $pT4N0M0$ или $pT3N0M0$ при наличии одного или нескольких негативных факторов прогноза (низкодифференцированная опухоль, лимфоваскулярная, периневральная инвазия, возраст <50 лет, лимфодиссекция <D2, исследовано менее 15 лимфоузлов) – рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии (ХТ) [5,63,64];

3) после хирургического пособия в объеме R1/2 на первом этапе лечения – адъювантная химиолучевая [65,66] или ХТ [63,64].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

3.2.1. Периоперационная ХТ

- **Рекомендуется** при $cT \geq 2N$ любоеM0 использовать режим периоперационной ХТ – комбинацию FLOT -для улучшения выживаемости пациентов [60].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: режим FLOT: Доцетаксел** 50 мг/м² в/в капельно в день 1 + #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолинат** 200 мг/м² 2-часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 2600 мг/м² х в/в инфузия 24-часа (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила** в течение 48 часов) в день 1.

Повтор каждые 2 недели

В двух рандомизированных исследованиях показано, что проведение ХТ (режимы CF или ECF) на протяжении 8–9 недель до и после хирургического вмешательства приводит к достоверному и значимому повышению частоты R0-резекций, БРВ и ОВ по сравнению с одним только хирургическим лечением. Абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ составил 13–14 % [58, 59]. В германском исследовании AIO [60] проведение 4-х курсов ХТ по схеме FLOT до операции и 4-х аналогичных курсов после операции привело к достоверному увеличению ОВ по сравнению с периоперационной ХТ в режиме ECF.

- **Рекомендуется** при наличии противопоказаний к применению режима FLOT (возраст, ослабленное состояние) применение режимов mFOLFOX6 или XELOX(CAPOX) для улучшения выживаемости пациентов [61,62].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии:

Режим mFOLFOX6 - #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолиат** 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели[61].

XELOX (CAPOX)

Капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + #Оксалиплатин** 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 недели[62].

3.2.2. Адъювантная ХТ

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что дополнение хирургического лечения адъювантной ХТ улучшает результаты лечения: назначение после хирургического лечения с D2-лимфодиссекцией перорального аналога пиримидина Тегасур+Гимерацил+Отерацил(S1) в течение 12 мес. [63] при II–III стадиях РЖ привело к достоверному улучшению 5-летней ОВ с 69 до 78 %, назначение после операции режима XELOX на протяжении 6 мес. – к увеличению 5-летней БРВ с 53 до 68 % при всех стадиях распространенности: II, IIIA, IIIB [64].

- Рекомендовано адъювантную ХТ по схеме XELOX (CAPOX) начинать через 4–6 недель после операции при отсутствии тяжелых осложнений и после нормализации клинко-лабораторных показателей. Продолжительность адъювантной ХТ составляет 6 мес. (8 курсов) [64].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: режим XELOX (CAPOX) - капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + #Оксалиплатин** 130 мг/м² (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м² без потери эффективности) в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 недели.

Согласно результатам ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения адъювантной ХТ сомнительна при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефекте системы репарации неспаренных оснований (dMMR) в опухоли. Однако из-за недостаточного количества пациентов с MSI-H в этих исследованиях, окончательные выводы делать преждевременно [67, 68].

3.2.3. Послеоперационная химиолучевая терапия

- **Рекомендуется** проведение послеоперационной ХЛТ или химиотерапии в случае нерадикального (R1/2, D1 лимфодиссекция) хирургического вмешательства [4,5,65, 66].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: послеоперационная ХЛТ долгие годы являлась стандартом лечения в США на основании исследования, сравнивавшего адъювантную ХЛТ с чисто хирургическим лечением и последующим наблюдением [69, 70]. Однако негативные результаты исследования CRITICS, не показавшего улучшения ОВ от добавления лучевой терапии к периоперационной ХТ, и позитивные результаты исследований по периоперационной ХТ [71] привели к потере интереса относительно применения адъювантного химиолучевого лечения.

3.3. Лекарственное лечение

3.3.1. Лекарственная терапия местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциномы желудка и ПЖП

- **Рекомендуется** назначение системной ХТ при местно-распространенной нерезектабельной и диссеминированной аденокарциноме желудка или ПЖП [4, 5, 72–91].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

3.3.2. Лекарственная терапия 1 линии

Принципы системной лекарственной терапии 1 линии:

- стандартом ХТ 1 линии при диссеминированном РЖ является комбинация производных платины с аналогами пиримидина, т.е. режимы XELOX, CF, CX, FOLFOX альтернативной комбинацией может служить комбинация #иринотекана** с аналогами пиримидина: IF, #FOLFIRI. Данные режимы являются равноэффективными, различаясь лишь по профилю токсичности [72-77];
 - при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние пациента, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
 - целесообразность применения антрациклинов в терапии 1 линии подвергается сомнению: по данным крупного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективность режима #FOLFIRI равна эффективности режима ECX в терапии 1 линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости [74];
 - инфузионное введение фторурацила** эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении этого препарата, замена инфузионного введения струйным недопустима [72];
 - эквивалентом инфузионному введению фторурацила** является капецитабин**[77];
 - #цисплатин** и #оксалиплатин** являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем [4,5, 72];
 - Оценка эффективности лекарственной терапии выполняется каждые 6-8 недель±1 неделя.
- **Рекомендуется** пациентам с диагнозом РЖ назначение комбинированной ХТ (при отсутствии противопоказаний) [4,5,72].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и/или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести **рекомендуется** начало лечения с двойных комбинаций в редуцированных дозах (XELOX, FOLFOX) либо с монокимиотерапии с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния [4, 5, 72].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Режимы монокимиотерапии 1-й линии:

- фторурацил** по $800 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ х 24 часа в 1–5 дни каждые 4 недели [5];
- #Кальция фолинат** 400 мг/м^2 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м^2 в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м^2 , длительностью не менее 46 часов, каждые 2 недели [5]
- Капецитабин**: по $2000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. внутрь (в 2 приема) с 1 по 14 дни, каждые 3 недели [5]
- Доцетаксел** по $75\text{--}100 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 3 недели [5]
- #Паклитаксел** по 80 мг/м^2 в 1; 8; 15 дни каждые 4 недели [5]
- #Паклитаксел** по $135\text{--}175 \text{ мг/м}^2$ 1 раз в 3 недели [5]

Режимы комбинированной химиотерапии 1-й линии:

- Режим mFOLFOX6 - #Оксалиплатин** 85 мг/м^2 в день 1 + #Кальция фолинат** 400 мг/м^2 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м^2 в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м^2 , длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [75].
- XELOX (CAPOX): Капецитабин** по 1000 мг/м^2 х 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утру 15 дня цикла + #Оксалиплатин** 130 мг/м^2 (при диссеминированном процессе допустимо снижение дозы до 100 мг/м^2 без потери эффективности) в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 недели [5].
- #CF, PF: #Цисплатин** 100 мг/м^2 в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по $1000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5 -й дни. Повтор каждые 4 недели [76].
- Модификация режима #CF, PF: #Цисплатин** 80 мг/м^2 в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по $800 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4, 5 -й дни. Повтор каждые 3 недели [77].
- #Цисплатин** 75 мг/м^2 в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и противорвотных + фторурацил** по $750 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ 24-часовая в/в инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни. Повтор каждые 4 недели [5]
- #FOLFIRI: #Иринотекан** 180 мг/м^2 в 1 день + #Кальция фолинат** 400 мг/м^2 х 2-часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 400 мг/м^2 в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м^2 , длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [74].
- XP: Капецитабин** по 1000 мг/м^2 х 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера первого дня по утру 15 дня цикла + #Цисплатин** 80 мг/м^2 в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в 1 день. Повтор каждые 3 недели [77].

- Назначение трехкомпонентных режимов ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX, EOX) рекомендовано пациентам в общем удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии [72, 76, 78–85].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии:

Трехкомпонентные режимы:

- **FLOT:** Доцетаксел** 50 мг/м² в/в капельно в день 1 + #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолиат** 200 мг/м² 2-часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 2600 мг/м² х в/в инфузия 24-часа (допустима инфузия той же суммарной дозы фторурацила** в течение 48 часов) в день 1. Повтор каждые 2 недели [60].
- **EOX:** Эпирубицин** 50 мг/м² в/в струйно в день 1 + #оксалиплатин** 130 мг/м² в/в капельно в день 1 + капецитабин** по 625 мг/м² х 2 р/сут внутрь с 1 по 21 дни. Повтор каждые 3 недели [84, 85].
- **DCF:** Доцетаксел** 75 мг/м² в/в капельно в день 1 + #Цисплатин** 75 мг/м² в/в капельно на фоне гипергидратации и противорвотных в день 1 + фторурацил** по 750 мг/м² в сутки х 24-часовая инфузия в дни 1, 2, 3, 4, 5. Повтор каждые 3 недели [76, 78].
- **mDCF:** Доцетаксел** 40 мг/м² в/в капельно в день 1 + #Цисплатин** 40 мг/м² в день 3 + фторурацил** 2000 мг/м² в день 1 в виде непрерывной в/в инфузии, длительностью 48 часов. Повтор каждые 2 недели [79].
- **#FOLFIRINOX:** #Иринотекан** 180 мг/м² в 1 день + #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолиат** 400 мг/м² х 2 час в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [80, 81, 83].
- **Модификация #FOLFIRINOX:** #Иринотекан** 180 мг/м² в 1 день + #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолиат** 200 мг/м² х 2 час в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 250 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2200 мг/м², длительностью 48 часов. Повтор каждые 2 недели [82].
- При общем состоянии ECOG 3 балла или наличии тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендовано симптоматическая терапия [4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3.2.1. Продолжительность ХТ

- **Рекомендуется** проведение цикловой ХТ 1 линии на протяжении 18 недель (т.е. 6 трехнедельных или 9 двухнедельных циклов) с последующим динамическим наблюдением до прогрессирования болезни [4, 5]. При нарастающем эффекте лечения возможно проведение ХТ до прогрессирования болезни, роль поддерживающей терапии аналогами пиримидина не доказана.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в случае прогрессирования болезни на фоне проведения адъювантной ХТ или в первые 6 месяцев после ее окончания, адъювантную ХТ следует считать 1 линией лечения, что требует изменения режима последующей лекарственной терапии 2 линии. Если прогрессирование болезни регистрируется через 6 и более месяцев после окончания адъювантной ХТ, то возможно возобновление лечения по той же схеме [86].

3.3.3. Лечение диссеминированного HER2+ РЖ (ИГХ HER2/neu 3+ или HER2/neu 2+/FISH+)

- **Рекомендуется** при диссеминированном HER2+ РЖ (при гиперэкспрессии / амплификации HER2) применение трастузумаба** в комбинации с ХТ в качестве первой линии лечения [87–91] с последующей поддерживающей монотерапией трастузумабом до прогрессирования болезни в случае 18-недельного курса химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Режимы назначения трастузумаба**:

- по 6 мг/кг (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг) каждые 3 недели в составе трехнедельных циклов лечения (XELOX, XP) с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме [87–89];
- по 4 мг/кг (первая доза=6 мг/кг) каждые 2 недели в составе двухнедельных циклов лечения (mFOLFOX6, FOLFIRI) [90, 91] с последующей поддерживающей терапией трастузумабом в том же режиме или по 6 мг/кг каждые 3 недели.

*Трастузумаб** в комбинации с 6–8 курсами ХТ с последующей поддерживающей терапией трастузумабом** в монорежиме до прогрессирования болезни достоверно увеличивает ОВ.*

Схемы химиотерапии с трастузумабом:

- **#T-XP** (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): Трастузумаб** 6 мг/кг в 1 день (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем каждые 21 день) + Капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла, или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + #Цисплатин** 80 мг/м² в/в капельно в 1 день на фоне гипергидратации и противорвотных. Повтор каждые 3 недели.[87,88].
- **#T-XELOX** (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): Трастузумаб** 6 мг/кг в 1 день (первая нагрузочная доза = 8 мг/кг в 1 день первого курса, затем каждые 21 день) + Капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла, или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + #Оксалиплатин** 130 мг/м² в/в капельно в 1 день. Повтор каждые 3 недели [89].
- **#T-mFOLFOX6** (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): #Трастузумаб** по 4 мг/кг в день 1 (первая, нагрузочная доза=6 мг/кг в день 1 первого курса) + #Оксалиплатин** 85 мг/м² в день 1 + #Кальция фолинат** 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в день 1 + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [90].
- **#T-FOLFIRI** (только при наличии гиперэкспрессии/амплификации HER-2 в опухоли): #Трастузумаб** по 4 мг/кг в день 1 (первая, нагрузочная доза=6 мг/кг в день 1 первого курса) + #Иринотекан** 180 мг/м² в 1 день + #Кальция фолинат** 400 мг/м² x 2-часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [91].

3.3.4. Лекарственная терапия 2-й и последующих линий

- При прогрессировании болезни на фоне или в течение 3 месяцев после окончания ХТ 1 линии и удовлетворительном общем состоянии пациентам **рекомендуется** терапия 2 линии препаратами, не вошедшими в 1 линию лечения, при длительности интервала наблюдения (т.е. от момента окончания последнего курса ХТ до регистрации прогрессирования болезни) более 3 месяцев во 2 линии лечения возможна реинтродукция режима 1 линии [86].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- **Рекомендуется** проведение монокимиотерапии (#иринотекан**, доцетаксел**, еженедельный #паклитаксел**) во 2 линии пациентам со статусом ECOG 0–2 [92–96] при отсутствии противопоказаний или применении комбинированных режимов в зависимости от конкретной клинической ситуации [97]. При HER2-позитивных процессах продолжение трастузумаба** во 2 линии лечения не рекомендуется ввиду неэффективности.[98–100]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: сравнение доцетаксела** и #иринотекана** во 2 линии лечения показало их равную эффективность [95]. Еженедельный #паклитаксел** обладает схожей с #иринотеканом** эффективностью, но лучшей переносимостью [96]. Добавление к еженедельному #паклитакселу** рамуцирумаба** (анти-VEGFR-2 антитело) достоверно улучшает объективный эффект, ВВП и ОВ по сравнению с одним #паклитакселем** [101]. Рамуцирумаб** в монотерапии также продемонстрировал достоверное улучшение ОВ по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [102], однако предпочтительнее его назначение в комбинации с #паклитакселем**, если же ранее у пациента отмечалось прогрессирование болезни на таксах – то с #иринотеканом** или режимом #FOLFIRI [103, 104, 105].

Длительность терапии 2 и последующих линий определяется эффективностью и переносимостью лечения, может проводиться до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Режимы монотерапии:

- #Иринотекан** по 150мг/м² 1 раз в 2 недели [92, 94, 96].
- #Иринотекан** 250 мг/м² каждые 3 недели при первом курсе с возможным постепенным увеличением разовой дозы до 350 мг/м² 1 раз в 3 недели в зависимости от токсичности[95].
- Доцетаксел** по 60 или 75 мг/м² 1 раз в 3 недели [93, 95].
- #Паклитаксел** по 80 мг/м² в 1; 8; 15 дни каждые 4 недели [96, 101].
- Рамуцирумаб** 8 мг/кг 1 раз в 2 недели[102].

Режимы комбинированной терапии:

- #Паклитаксел** по 80 мг/м² в 1, 8, 15 дни + рамуцирумаб** 8 мг/кг в 1, 15 дни. Повтор каждые 4 недели [101].

#Иринотекан** 150мг/м² в 1 и 15 дни + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 15 дни каждых 4 недели (режим применяется при непереносимости #паклитаксела** или рефрактерности к доцетакселу**)[103, 106].

- #FOLFIRI: #Иринотекан** 180 мг/м² в 1 день (с возможной редукцией разовой дозы до 150 мг/м²) + #Кальция фолинат** 400 мг/м² x 2 часа в/в инфузия в 1 день + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в день 1 с

последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 часов. Повтор каждые 2 недели [97, 107, 108,].

- **#FOLFIRI + рамуцирумаб****: #Иринотекан** 180 мг/м² в 1 и 15 дни + #Кальция фолиат** 400 мг/м² 2 часа в/в инфузия в 1 и 15 дни + фторурацил** 400 мг/м² в/в струйно в дни 1 и 15 с последующей в/в непрерывной инфузией фторурацила** в дозе 2400 мг/м², длительностью не менее 46 час + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 15 дни. Повтор каждые 4 недели (режим применяется при непереносимости паклитаксела** или рефрактерности к доцетакселу) [104, 105].
- **#XELIRI**: #Иринотекан** 200 мг/м² в день 1 + Капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла + рамуцирумаб** по 8 мг/кг в 1 и 8 дни. Повтор каждые 3 недели [104].
- **#XELIRI**: #Иринотекан** 250¹ (18-200) мг/м² в день 1 + Капецитабин** по 1000 мг/м² x 2 раза в день внутрь с 1 по 14 дни цикла или с вечера 1 дня по утро 15 дня цикла. Повтор каждые 3 недели [109, 110].

¹ Примечание. В связи с наличием в литературе отдельных работ, свидетельствующих о высокой токсичности разовой дозы иринотекана 250 мг/м² в режиме XELIRI в первой линии лечения при колоректальном раке [111, 112], целесообразно во второй линии лечения пациентов диссеминированным раком желудка применение редуцированных доз иринотекана (180-200мг/м²) в составе данного режима .

- **В 3 и последующих линиях лечения пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–2) и экспрессией PD-L1 CPS≥1 рекомендуется применение пембролизумаба**[113], при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности—начиная со 2-й линии.**

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: режим дозирования - Пембролизумаб** 200 мг каждые 3 недели.

Вопрос о проведении и характере третьей и последующих линий лекарственной терапии решается индивидуально по усмотрению врача с учетом функционального статуса пациента, эффективности и токсичности предшествующих линий лекарственной терапии, доступности препаратов и желания пациента. Проведение 3-й и последующих линий рекомендуется пациентам в удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–2) при отсутствии тяжелых нарушений функции внутренних органов.

Наибольший выигрыш от применения пембролизумаба**наблюдается у пациентов с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) в опухолях и CPS ≥10.

- **Рекомендовано** применение иммунотерапии #ниволумабом** (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в 3 и последующих линиях лечения вне зависимости от экспрессии PD-L1 в целях улучшения выживаемости пациентов [114, 115, 116].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: По данным рандомизированного исследования применение иммунотерапии #ниволумабом** (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в 3 и последующих линиях лечения достоверно увеличивает ОБ пациентов по сравнению с оптимальной симптоматической терапией вне зависимости от экспрессии PD-L1: медиану ОБ – с 4,14 до 5,26 мес. [HR 0,62 (0,51–0,76), p<0,0001], 1-годовалую выживаемость – с 11,6 до 27,3%, 2-годовалую выживаемость – с 3,2 до 1,6 % [114]. Аналогичные данные были получены в исследовании CheckMate 032 на европейской популяции больных [115].

В соответствии с инструкцией к препарату ниволумаб в монорежиме рекомендуется применять в следующих режимах: по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели или по 240 мг 1 раз в 2 недели или по 480 мг 1 раз в 4 недели [116]

3.4. Иное лечение

3.4.1. Оптимальная симптоматическая терапия и сопроводительная терапия

- Оптимальная симптоматическая терапия (ОСТ), направленная на устранение симптомов заболевания, (см. раздел 1.6 Клиническая картина) **рекомендуется** всем пациентам с симптомным течением РЖ [4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций – С(уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: целью ОСТ является профилактика и облегчение симптомов заболевания, поддержание качества жизни пациентов и их близких независимо от стадии заболевания и потребности в других видах терапии. В случае РЖ меры, направленные на облегчение основных симптомов, способствуют увеличению продолжительности жизни [5].

- **Рекомендуется** пациентам с симптомами острого кровотечения выполнить срочное эндоскопическое исследование, системную гемостатическую терапию. В зависимости от результатов исследования производят

эндоскопическую остановку кровотечения [117]. При невозможности/неэффективности эндоскопического гемостаза рекомендовано экстренное хирургическое вмешательство [118].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В качестве альтернативного метода контроля рецидивирующих опухолевых кровотечений при диссеминированном процессе рекомендована паллиативная лучевая терапия (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр) [119].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** пациентам с признаками опухолевого стеноза выполнить установку саморасправляющегося стента в зону опухолевого стеноза [120-122], при невозможности - оперативное лечение: гастроеюностомия, паллиативная резекция/гастрэктомия у отдельных пациентов; чрескожная эндоскопическая или интервенционная гастростомия для питания пациентов с дисфагией; эндоскопическая или хирургическая еюностомия у пациентов со стенозом на уровне средней или нижней трети желудка [123, 124].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

***Комментарии:** необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (баллонная дилатация, электро-, аргонно-плазменная или лазерная деструкция, постановка внутрипросветных саморасправляющихся стентов). Эндоскопические реканализации дают быстрый, но кратковременный эффект и подходят в случаях, когда в ближайшее время будет начато эффективное лечение (ХТ, хирургическое лечение).*

- **Рекомендуется** проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки у пациентов при планировании радикального и паллиативного лечения на основании проведенной оценки нутритивного статуса (см. п. 4) [125].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.4.2. Обезболивающая терапия

Порядок и принципы оптимального выбора противоболевой терапии при наличии у пациентов РЖ хронического болевого синдрома соответствуют принципам, изложенным в клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (ID:KP400, год утверждения 2018, www.cr.rosminzdrav.ru).

- **Рекомендуется** проведение дистанционной лучевой терапии, многокомпонентной трехступенчатой медикаментозной терапии (включая противоязвенную), локорегионарной анестезии в зависимости от причины болевого синдрома [126].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.4.3. Особые клинические ситуации

Хирургическое лечение [4]

- **Не рекомендуется** хирургическое удаление первичной опухоли и/или метастазэктомия при первично неоперабельном местно-распространенном или диссеминированном/метастатическом РЖ рутинно, т.к. эта процедура не увеличивает продолжительность жизни [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** паллиативная резекция желудка/гастрэктомии и/или метастазэктомия в следующих случаях:
 - 1) жизнеугрожающие осложнения опухолевого процесса, не купируемые консервативно (перфорация желудка, повторные кровотечения, опухолевые стенозы и т.д.);
 - 2) переход исходно диссеминированного или исходно нерезектабельного местно-распространенного процесса в операбельное состояние в результате эффекта лекарственной терапии при возможности выполнения операции R0;
 - 3) олигометастатическая болезнь при возможности выполнения операции R0. Описаны отдельные случаи длительного выживания пациентов после удаления единичных метастазов в печени, забрюшинных лимфоузлах, легких, метастазов Крукенберга [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Внутрибрюшинная гипертермическая ХТ (HIPEC) и внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIRAC) вне рамок клинических исследований **не рекомендуются** [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Перстневидноклеточный РЖ отличается крайне неблагоприятным прогнозом, характеризуется меньшей чувствительностью к ХТ и ХЛТ - лечение рекомендовано проводить в соответствии со стандартными рекомендациями по лечению РЖ, иных методов лечения в настоящее время не разработано [4,5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Реабилитация

4.1. Предреабилитация

- **Рекомендуется** проведение предреабилитации всем пациентам со злокачественными опухолями желудка [125].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Предреабилитация включает в себя физическую подготовку (ЛФК), психологическую поддержку, коррекцию нутритивного статуса и информирование пациентов. Проведение кардиореспираторной подготовки и оптимизация физического состояния ускоряют функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов на фоне лечения онкологического заболевания [125].

- **Рекомендуется** проведение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки пациентам при наличии хотя бы одного из ниже перечисленных факторов: непреднамеренное снижение массы тела за последние 3 месяца на 10% и более, индекс массы тела менее 20 кг/м², ухудшение возможности приема пищи за последнюю неделю, низкий объем пищи (калорийность менее 1500 ккал/сут). [127-129].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: целесообразно оценить нутритивный статус и решить вопрос о назначении нутритивной поддержки. По шкале NRS-2002 (Приложение Г2) нутритивная поддержка (НП) назначается при сумме баллов 3 и более, куда включается обширное вмешательство на органах брюшной полости – 2 балла, еще 1 балл добавляют при возрасте более 70 лет или потери массы тела на 5 % за 3 мес. (3,5 кг при исходной массе тела 70 кг) или удовлетворении нормальных пищевых потребностей на 70 % и менее. Нутритивная поддержка назначается из расчета поступления белка 1 г/кг/сут из энергии 20–30 ккал/кг/сут. Возможно применение специальных питательных смесей: Импакт, Клинутрен, Нутридринк компакт протеин****, Нутрикомп дринок плюс, Суппортан напиток, Фортикер, Нутриэн стандартные смеси и направленного действия – по 400-600 мл в сутки путем сиппинга.

Необходимо выделять пациентов с выраженной нутритивной недостаточностью для более ранней консультации диетолога, реаниматолога или специалиста по лечебному питанию (нутрициолога) и решения вопроса о проведении более интенсивной программы коррекции нутритивного статуса, в том числе с применением парентерального питания. К данной группе относятся пациенты с индексом массы тела ИМТ <18,5; потерей массы тела более 5 % за месяц или более 15 % за 3 месяца; потреблением менее 25 % от должной нутритивной потребности. В эту же группу необходимо отнести пациентов с дисфагией от III степени и выше. Данной категории пациентов может понадобиться интенсивная инфузионная терапия для коррекции водно-электролитного баланса) [127-128].

- **Рекомендуется** сообщать пациентам о необходимости отказа от курения и алкоголя оптимально за 2 месяца до операции, **рекомендованы** занятия ЛФК со специалистом ЛФК или в домашних условиях (комплекс физической нагрузки средней интенсивности с аэробной и анаэробной нагрузкой) не менее 15 минут в день 6–7 раз в неделю, дополнительная питательная поддержка, работа с психологом для преодоления тревоги и депрессии (начинается не менее чем за 14 дней до операции) [127].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

4.2. Хирургическое лечение

4.2.1. Первый этап реабилитации (послеоперационная реабилитация)

- **Рекомендуется** при планировании и проведении хирургического лечения следовать протоколам fast-track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (Enhanced recovery after surgery – ускоренное восстановление после операции), в которые входят мероприятия по информированию и подготовке пациента к операции, отказ от рутинного использования инвазивных процедур без доказанной эффективности (механическая очистка кишечника, ранняя госпитализация в стационар, предоперационное голодание), комплексное обезболивание, специализированные протоколы проведения анестезиологического пособия, отказ от рутинного использования катетеров и дренажей, ранняя мобилизация пациентов с первых-вторых послеоперационных суток (активизация и вертикализация) [130-133].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: данные протоколы являются безопасными, уменьшают длительность пребывания в стационаре, снижают число нехирургических осложнений и не увеличивает общее количество послеоперационных осложнений.

- **Рекомендуется** раннее энтеральное питание (в течение первых 24 часов) с постепенным увеличением объема и выходом на целевые показатели по поступлению белка и энергии на 3–6 день [134-135].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: выбор между пероральным или назоеюнальным питанием пока не очевиден. В ограниченном количестве исследований раннее пероральное питание не приводило к увеличению количества осложнений или длительности госпитализации, поэтому можно рассматривать его применение [136-138]. При невозможности перорального питания возможно организовать энтеральное питание через зонд или микроеюностому, установленные интраоперационно. Энтеральное питание любым доступом имеет преимущества над парентеральным в части ускорения восстановления моторики ЖКТ и профилактики осложнений [135-138].

- **Рекомендуется** мультимодальное мультидисциплинарное купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде [126].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: сочетание обезболивающей фармакотерапии, физиотерапии, ЛФК, лечения положением, психологической коррекции, чрескожной электростимуляции и применение акупунктуры может давать хорошие результаты [126].

4.2.2. Второй этап реабилитации

- **Рекомендуется** выполнение комплексов ЛФК на сопротивление по 15 – 20 минут в день 2 раза в неделю с постепенным увеличением длительности тренировок после проведения радикального хирургического лечения по поводу рака желудка по рекомендации специалиста, аэробные нагрузки низкой, затем средней интенсивности длительностью до 150 минут в неделю, работа с психологом (индивидуальные/групповые занятия) для оптимизации восстановления физической формы и улучшения качества жизни пациента [139-141].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

4.2.3. Третий этап реабилитации

- У пациентов, находящихся в ремиссии, **рекомендуется** применение комплексной программы, включающей поддержание стабильной массы тела, нутритивную поддержку, занятия с психологом, активный образ жизни и регулярные занятия ЛФК (аэробные нагрузки низкой интенсивности с постепенным увеличением до аэробной нагрузки умеренной интенсивности) с целью улучшения кардиореспираторной выносливости и качества жизни. Имеются данные, что это может способствовать увеличению общей выживаемости [141,142].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** у пациентов с хроническим недостаточным потреблением пищи и при неконтролируемой мальабсорбции продолжить нутритивную поддержку в домашних условиях [141].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

4.2.4. Химиотерапия

- Пациентам, получающих адъювантную химиотерапию, **рекомендуется** нутритивная поддержка (см. п. 4.1), выполнение комплекса упражнений с нагрузкой с сопротивлением на основные группы мышц в домашних условиях, аэробных нагрузок средней интенсивности до 150 минут в неделю в сочетании с занятиями с психологом в целях профилактики усталости, обусловленной лечением [143-145].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: раннее начало физических нагрузок в сочетании с психологической поддержкой при проведении химиотерапии помогает профилактике мышечной слабости, возникновению и прогрессированию саркопении, снижению толерантности к физической нагрузке, улучшает качество жизни, психологическое состояние пациентов, уменьшает проявления полинейропатии.

- Пациентам с симптомами периферической полинейропатии, индуцированной химиотерапией, **рекомендуются** упражнения на тренировку баланса, низкоинтенсивная лазеротерапия [146-148].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: упражнения на тренировку баланса более эффективны для коррекции полинейропатии, чем сочетание упражнений на выносливость и силовых упражнений [144].

- **Рекомендуется** низкочастотная магнитотерапия в лечении периферической полинейропатии на фоне химиотерапии [147].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** чрескожная электростимуляция в течение 4 недель 20 мин в день для лечения полинейропатии при проведении химиотерапии [148].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проведение низкоинтенсивной лазеротерапии в профилактике и лечении мукозитов полости рта на фоне химиотерапии [149,150].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1).

- **Рекомендуется** использование систем охлаждения кожи головы, для профилактики алопеции на фоне химиотерапии [151].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

5. Профилактика

- С целью профилактики РЖ **рекомендуется** диета с исключением термического и механического повреждения слизистой оболочки желудка, отказ от курения и алкоголя, своевременное лечение фоновых и предопухолевых заболеваний, в том числе с применением внутриспросветных эндоскопических вмешательств.[152]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

- При наследственном раке с мутацией в гене CDH1 **рекомендуется** активное наблюдение с обследованием каждые 6–12 месяцев [148, 149]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: При наследственном раке с мутацией в гене CDH1 ряд авторов рекомендуют профилактическую гастрэктомию без D2 лимфодиссекции в возрасте 18–40 лет. У женщин с мутированным геном CDH1 повышен риск развития рака молочной железы [153,154].

- **Рекомендуется** после завершения лечения по поводу РЖ для раннего выявления прогрессирования заболевания с целью раннего начала лекарственной терапии, повторной операции при рецидиве опухоли, а также выявления метастатических опухолей соблюдать следующую периодичность контрольных обследований:
- **после выполнения радикальных операций** – в первые 1-2 года физикальное обследование пациентов и сбор жалоб проводятся каждые 3–6 месяца, на сроке 3–5 лет – 1 раз в 6–12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты проводятся ежегодно или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен [4, 5];
- **после эндоскопической резекции слизистой оболочки или подслизистой диссекции** – выполняют ЭГДС каждые 3 месяца в первый год, каждые 6 месяцев на второй и третий годы, далее – ежегодно [4, 5].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: объем обследования при визитах:

1. Сбор анамнеза и физикальное обследование.
2. Общий (клинический) анализ крови развернутый и анализ крови биохимический общетерапевтический (по клиническим показаниям).
3. ЭГДС (по плану – см. выше).
4. УЗИ или КТ органов брюшной полости (по клиническим показаниям)
5. Рентгенография органов грудной клетки (по клиническим показаниям)
6. Контроль нутритивного статуса, рекомендации по лечению нутритивной недостаточности.

Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

1. в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
2. в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
3. на основе настоящих клинических рекомендаций;
4. с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания желудка врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания желудка в ходе оказания ему скорой медицинской помощи таких пациентов переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза злокачественного новообразования желудка (в случае отсутствия медицинских показаний для проведения патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний желудка, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями желудка, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

1. наличие осложнений РЖ, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т.д.) рака желудка.

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
2. наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, лекарственная терапия, лучевая терапия, в том числе контактная, дистанционная и другие виды лучевой терапии, и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, в условиях круглосуточного или дневного стационара при условиях отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена ЭГДС (при установлении диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнен анализ уровня опухолевых маркеров в крови	Да/Нет
3.	Выполнена рентгенография желудка при распространении опухоли на пищевод или признаках стеноза (при установлении диагноза и по клиническим показаниям)	Да/Нет
4.	Выполнена биопсия опухоли желудка с последующим морфологическим и/или иммуногистохимическим исследованием (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	Да/Нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование шейных и надключичных лимфатических узлов	Да/Нет
7.	Выполнена компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза с в/в и пероральным контрастированием	Да/Нет
8.	При стадии с T2–4N+M0 выполнена диагностическая лапароскопия	Да/Нет
9.	При лапароскопии выполнена биопсия участков брюшины или органа, подозрительных на опухолевые проявления, взяты смывы с брюшины	Да/Нет
10.	Выполнено морфологическое исследование биоптатов, взятых при лапароскопии, и смывов с брюшины, дано заключение	Да/Нет
11.	Выполнено хирургическое вмешательство при стадии с T1–4NxM0	Да/Нет
12.	При стадии с T2–4N+M0 проведено комплексное лечение	Да/Нет
13.	Выполнена лимфаденэктомия уровня D2 при стадии с T2–4NxM0	Да/Нет
14.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве, биопсии)	Да/Нет
15.	В послеоперационном гистологическом заключении указано число удаленных лимфоузлов, число исследованных лимфоузлов, число лимфоузлов, пораженных метастазами, вовлечение или невовлечение в процесс серозной оболочки, висцеральной брюшины	Да/Нет
16.	Проведена профилактика инфекционных осложнений антибактериальными лекарственными препаратами при хирургическом вмешательстве	Да/Нет
17.	Выполнена тромбопрофилактика послеоперационных осложнений (при отсутствии противопоказаний к ее проведению всем пациентам после хирургического лечения,)	Да/Нет
18.	Выполнена химиотерапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химио- и/или лучевой терапии)	Да/Нет
19.	В ходе лекарственной или лучевой терапии проведена полноценная противорвотная профилактика	Да/Нет
20.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый перед началом курса химиотерапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
21.	Выполнена профилактика осложнений вследствие химиотерапии	Да/Нет
22.	Выполнена оценка эффективности лекарственной терапии каждые 6-8 недель в процессе лечения	Да/Нет

Список литературы

1. van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52(6):361–74.
2. Petrovchich I., Ford JM. Genetic predisposition to gastric cancer. *Semin Oncol* 2016;43(5):554–9.
3. 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 (https://rus.logobook.ru/prod_list.php?ftype=2&par1=10001295&name=%CF%F0%E0%EA%F2%E8%F7%E5%F1%EA%E0%FF+%EC%E5%E4%E8%F6%E8%ED%E0&page=1) 2018. – 424 с.
4. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. E tal. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl. 5):v38–v49, <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastro-intestinal-Cancers/Pan-Asian-adapted-ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-for-the-management-of-patients-with-metastatic-gastric-cancer> (accessed on October 10, 2019).
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer Version 2.2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) (accessed on July 7, 2019).
6. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;0:1–31.
7. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (eds.): Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. – 236 с.
8. Fukayama M., Rugge M., Washington M.K. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive Tumours*. Lyon (France): IARC 2019;59–109.
9. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition. Gastric Cancer (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957040>) 1998;1(1):10–24.
10. Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J. et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993;218(5):583.
11. Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. Киев; «Книга Плюс», 2000. – 227 с.
12. Березов Ю.Е. Хирургия рака желудка. М.; Медицина, 1976 г. – 352 с.
13. Русанов А.А. Рак желудка. М.; Медицина, 1979. – 180 с.
14. Matsumoto Y (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matsumoto%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10832666)., Yanai H (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yanai%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10832666)., Tokiyama H (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tokiyama%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=10832666). et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832666>) 2000;35(5):326–31.
15. Cardoso R (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cardoso%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237654)., Coburn N (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coburn%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237654)., Seevaratnam R (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seevaratnam%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237654). et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237654>) 2012;15(Suppl 1):S19–26. 152 Watt I. et al.
16. Spolverato G (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spolverato%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25283742)., Ejaz A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ejaz%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25283742)., Kim Y (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25283742). 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* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283742>) 2015;220(1):48–56.
17. Murata Y., Suzuki S., Oguma H. et al. Recent progress in staging gastric cancer by endoscopic ultrasonography. *Proceeding of 3rd International Gastric Cancer Congress*, Seoul, Korea, 1999.
18. Watt I. et al. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases // *British journal of surgery*. – 1989. – Т. 76. – №. 10. – С. 1036–1039.
19. Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C. et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT-correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007;242:472–82.

20. Fukuya T., Honda H., Kaneko K. et al. Efficacy of helical CT in T staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomography* 1997;(21):73–81.
21. Takao M., Fukuda T., Iwanaga S. et al. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic–pathologic correlation. *J Comput Assist Tomography* 1998;(22):288–94.
22. Kong J. H. et al. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome //Gastric Cancer. – 2012. – T. 15. – №. 3. – C. 292–298
23. Liao S. R. et al. Transabdominal ultrasonography in preoperative staging of gastric cancer //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2004. – T. 10. – №. 23. – C. 3399.
24. Karanickolas P.J., Elkin E.B., Jacks L.M. et al. Staging Laparoscopy in the Management of Gastric Cancer: A Population-Based Analysis. *J Am Coll Surg* 2011;213:644–51.
25. Leake P.A., Cardoso R., Seevaratnam R. et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl. 1):S27–37.
26. 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* 2012;15(Suppl. 1):S38–47.
27. Mezhir J.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mezhir%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20585870)., Shah M.A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shah%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20585870)., Jacks L.M (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jacks%20LM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20585870). et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *AnnSurgOncol* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585870) 2010;17(12):3173–80. doi: 10.1245/s10434-010-1183-0.
28. Sarela A.I (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarela%20AI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16399124)., Lefkowitz R (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lefkowitz%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16399124)., Brennan M.F (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brennan%20MF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16399124). et al. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399124) 2006;191(1):134–8.
29. van Vliet EP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Vliet%20EP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17455243), van der Lugt A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Lugt%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17455243), Kuipers EJ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuipers%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17455243) et al. Ultrasound, computed tomography, or the combination for the detection of supraclavicular lymph nodes in patients with esophageal or gastric cardia cancer: a comparative study. *J Surg Oncol*. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17455243) 2007 Sep 1;96(3):200–6.
30. Lim J.S (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lim%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16418249)., Yun M.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yun%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16418249)., Kim M.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16418249). et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418249) 2006;26(1):143–56.
31. Dassen A.E (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dassen%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19147324)., Lips D.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lips%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19147324)., Hoekstra C.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hoekstra%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19147324). et al. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147324) 2009;35(5):449–55. doi: 10.1016/j.ejso. 2008.11.010.
32. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* (2003) 98(7):1521–3010.
33. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680–6.
34. Novelli MR. Dataset for the histopathological reporting of gastric carcinoma (2nd edition). The Royal College of Pathologists. 2007:1–15.
35. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. – 2019:63
36. 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.
37. Bartley A.N., Fitzgibbons P.L., Broaddus R.R., Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. College of American Pathologists 2018;1–2.
38. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509–20.
39. Pimentel-Nunes P., Dinis-Ribeiro M., Ponchon T. et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2015;47:829–54.
40. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer 2017;0:1–19. DOI 10.1007/s10120-016-0622-4.
41. Adachi Y., Kamakura T., Mori M. et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. Br J Surg 1994;81:414–6.
42. Ito H., Oohata Y., Nakamura K. et al. Complete ten-year postgastrectomy follow-up of early gastric cancer. Am J Surg 1989;158:14–16.
43. Isozaki H., Okajima K., Ichinowa T. et al. Distant lymph node metastasis of early gastric cancer. Jpn J Surg 1997;27:600–5.
44. Takagi (https://ascopubs.org/author/Takagi%2C+Masakazu) M., Katai (https://ascopubs.org/author/Katai%2C+Hitoshi) H., Mizusawa (https://ascopubs.org/author/Mizusawa%2C+Junki) J. et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912): Analysis of the safety and short-term clinical outcomes. J Clin Oncol 2015;33, (15):4017–17. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4017.
45. Kim W (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26352529)., Kim H.H (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20H.H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26352529)., Han S.U (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Han%20S.U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26352529). et al. Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group. Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). Ann Surg 2016;263(1):28–35.
46. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. и др. Рак желудка. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии: М.И. Давыдов (ed.). М.; РЛС, 2004. – С. 223–30.
47. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М.. Энциклопедия хирургии рака желудка: Давыдов М.И. (ed.). М.; ЭКСМО, 2011. – С. 536.
48. Стилиди И.С., Перед С.Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка. Практ. онкология, 2009;10(1):20-7.
49. Hu Y., Huang C., Sun Y. et al. Laparoscopic D2 subtotal gastrectomy versus conventional open surgery for advanced gastric cancer: The safety analysis from a multicenter prospective randomized controlled trial in China (CLASS-01 trial). (https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.3_suppl.122) J Clin Oncol 2015;33:3_suppl. 122–22. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.122.
50. Quan Y., Huang A., Ye M. et al. Comparison of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis. Gastric Cancer 2016;19:939–50.
51. Lee J.H., Nam B.H., Ryu K.W. et al. Comparison of outcomes after laparoscopy-assisted and open total gastrectomy for early gastric cancer. Br J Surg 2015;102:1500–5.
52. Lee H.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20H.J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30829698)., Hyung W.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hyung%20W.J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30829698)., Yang H.K (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20H.K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30829698). et al. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). Ann Surg (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30829698) 2019;9. doi: 10.1097/SLA.0000000000003217.
53. Lee (https://ascopubs.org/author/Lee%2C+Sang-Woong) S.W., Etoh (https://ascopubs.org/author/Etoh%2C+Tsuyoshi) T., Ohyama (https://ascopubs.org/author/Ohyama%2C+Tetsuji) 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.
54. Songun I (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Songun%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20409751)., Putter H (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Putter%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20409751)., Kranenbarg E.M (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kranenbarg%20E.M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20409751). et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409751) 2010;11(5):439–49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.

55. Sasako M., Sano T., Yamamoto S. et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359(5):453.
56. Sano T. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sano%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27280511)., Sasako M. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sasako%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27280511)., Mizusawa J. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mizusawa%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27280511). et al Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27280511) 2017;265(2):277–83. doi: 10.1097/SLA.0000000000001814.
57. Yu W., Choi G.S., Chung H.Y. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):559–63.
58. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
59. Ychou M., Pignon J.P., Lasser P. et al. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(18S):Abstr. 4026.
60. Al-Batran S.E. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al-Batran%20S.E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30982686)., Homann N. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Homann%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30982686)., Pauligk C. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pauligk%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30982686). et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982686) 2019;393(10184):1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
61. Wang X, Zhao L, Liu H, et al. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. - 2016 Jun 14;114(12):1326–33. doi: 10.1038/bjc.2016.126.
62. Yu Y, Fang Y, Shen Z, et al. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study. *Oncologist*. 2019 Oct ;24(10):1311–e989. doi: 10.1634/theoncologist.2019-041.
63. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357:1810–20.
64. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1389–96.
65. Dikken J.L., Jansen E.P., Cats A. et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2430–6.
66. Stiekema J., Trip A.K., Jansen E.P. et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1107–14.
67. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–203. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.
68. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J. et al. Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–16. doi: 10.1097/SLA.0000000000002803.
69. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30.
70. Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30:2327–33.
71. Cats A. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cats%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29650363)., Jansen E.P.M. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jansen%20E.P.M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29650363)., van Grieken N.C.T. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Grieken%20N.C.T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29650363). et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=CRITICS+trial+gastric+lancet) 2018; pii: S1470-2045(18)30132–3. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3.
72. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2903–9.

73. Dank M., Zaluski J., Barone C. et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients, Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23(16s):308s(Abstr. 4003).
74. Guimbaud R (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guimbaud%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25287828)., Louvet C (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Louvet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25287828)., Ries P (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ries%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25287828). Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287828) 2014; 32(31): 3520–6. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
75. Osumi H, Takahari D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. Onco Targets Ther. 2018 Nov 23;11:8301-8307. doi: 10.2147/OTT.S184665.
76. Ajani J.A., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007;1;25(22):3205–9.
77. Kang Y.-K., Kang W.-K., Shin D.-B., et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Annals of Oncology 2009. 20: 666–673. doi:10.1093/annonc/mdn717
78. Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J. et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. Ann Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416687) 2015;26(1):149–56.
79. Shah M.A (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shah%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26438119)., Janjigian Y.Y (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Janjigian%20YY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26438119)., Stoller R (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stoller%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26438119). et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438119) 2015;33(33):3874–9.
80. Lee J., Kang W.K., Kwon J.M. et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. Ann Oncol 2007;18(1):88–92.
81. Comella P (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comella%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19189106)., Lorusso V (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lorusso%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19189106)., Maiorino L (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maiorino%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19189106). et al. Oxaliplatin, irinotecan, and fluorouracil/ folinic acid in advanced gastric cancer: a multicenter phase II trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. Cancer Chemother Pharmacol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189106?dopt=Abstract) 2009;64(5):893–9.
82. Obarevich E., Besova N., Trusilova E., Gorbunova V. Irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRINOX) as first-line therapy in advanced Her2-negative gastric/gastroesophageal adenocarcinoma (G/GEA). ESMO-18/ Ann Clin Oncol 2018;29(Suppl.8), p-viii227, abstr. 675P.
83. Park H., Wang-Gillam A., Suresh R. et al. Phase II trial of first-line FOLFIRINOX for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2018;36:4_suppl:89–9.
84. 82Трусилова Е.В. Рак желудка. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. Москва, 2015- стр. 191-208
85. Ochenduszk S. et al. Comparison of efficacy and safety of first-line palliative chemotherapy with EOX and mDCF regimens in patients with locally advanced inoperable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized phase 3 trial //Medical Oncology. – 2015. – Т. 32. – №. 10. – С. 242.
86. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D. et al. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. Oncology 2010;79:150–8.
87. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687–97.
88. Satoh T. et al. Pharmacokinetic analysis of capecitabine and cisplatin in combination with trastuzumab in Japanese patients with advanced HER2-positive gastric cancer //Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2012. – Т. 69. – №. 4. – С. 949-955.
89. Rivera F., Romero C., Jimenez-Fonseca P. et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial.

- Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2019; 83:1175–1181. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03820-7>
90. Soularue É., Cohen R., Tournigand C., et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: A retrospective study. *Bull Cancer* 2015; 102: pp 324–331
 91. Zaanan A, Palles J, Soularue E et al. Trastuzumab in Combination with FOLFIRI in Patients with Advanced HER2-Positive Gastro-Esophageal Adenocarcinoma: A Retrospective Multicenter AGEO Study. *Targ Oncol* 2018, V13, Issue 1, pp 107–112. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0531-4> (<https://doi.org/10.1007/s11523-017-0531-4>)
 92. Thuss-Patience P.C., Kretschmar A., Bichev D. et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306–14. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.002.
 93. Ford H., Marshall A., Wadsley J. et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2014;15:78–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
 94. Kang J.H. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kang%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22412140)., Lee S.I. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20SI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22412140)., Lim D.H. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lim%20DH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22412140). et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>) 2012;30(13):1513–8.
 95. Roy A. C., Park S. R., Cunningham D.* et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology* 2013; 24: 1567–1573, doi:10.1093/annonc/mdt002
 96. Hironaka S. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hironaka%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24190112)., Ueda S. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ueda%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24190112)., Yasui H. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yasui%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24190112). et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190112>) 2013;31(35):4438–44.
 97. Di Lauro L., Fattoruso S.I., Giacinti L. et al. Second-line chemotherapy with FOLFIRI in patients with metastatic gastric cancer (MGC) not previously treated with fluoropyrimidines [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):Abstr. 454.
 98. Makiyama A, Sagara K, Kawada J, Kashiwada T, Hosokawa A, Horie Y, Satake H, Yamamoto Y, Tanioka H, Shinozaki K, et al. A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT) *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):4011. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4011
 99. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, Mansoor W, Chung HC, Bodoky G, Shitara K, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
 100. Ter Veer E. et al. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis // *Acta Oncologica.* – 2018. – T. 57. – №. 12. – C. 1599-1604.
 101. Wilke H. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wilke%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25240821)., Muro K. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muro%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25240821)., Van Cutsem E. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Cutsem%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25240821). et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240821>) 2014 Oct;15(11):1224–35.
 102. Fuchs C.S. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fuchs%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24094768)., Tomasek J. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tomasek%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24094768)., Yong C.J. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yong%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24094768). et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094768>) 2014;383(9911):31–9.
 103. Sakai D., Boku N., Koda Y., et al. An intergroup phase III trial of ramucirumab plus irinotecan in third or more line beyond progression after ramucirumab for advanced gastric cancer (RINDBERG trial).. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr TPS4138)

104. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л. и др. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и аналогами пиримидина во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. Мед.совет (https://elibrary.ru/contents.asp?id=38192305) 2019;10:100–9.
105. Klempner S.J., Maron S.B., Chase K. et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. The Oncologist 2019;24:475–82.
106. Satake H. et al. Phase Ib study of irinotecan and ramucirumab for advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine with/without platinum and taxane //Cancer chemotherapy and pharmacology. – 2018. – Т. 82. – №. 5. – С. 839-845.
107. Roviello G., Petrioli R., Rosellini P., et al. The influence of prior ramucirumab treatment on the clinical activity of FOLFIRI as third-line therapy in patients with metastatic gastric Cancer. Investigational New Drugs. Published online: 28 January 2019. https://doi.org/10.1007/s10637-019-00725-3
108. Sym SJ (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sym%20SJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18391599), Ryu MH (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ryu%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18391599), Lee JL (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18391599), et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. Am J Clin Oncol. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18391599) 2008 Apr;31(2):151–6. doi: 10.1097/COC.0b013e31815878a2.
109. Burge M E, Smith D, Topham C, et al. A phase I and II study of 2-weekly irinotecan with capecitabine in advanced gastroesophageal adenocarcinoma. Br J Cancer (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361406/). 2006 May 8; 94(9): 1281–1286. Published online 2006 May 2. doi: 10.1038/sj.bjc.6603084 (https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603084).
110. Leary A., Assersohn L., Cunningham D., et al. A phase II trial evaluating capecitabine and irinotecan as second line treatment in patients with oesophago-gastric cancer who have progressed on, or within 3 months of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 64:455–462. DOI 10.1007/s00280-008-0893-5108.
111. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. Ann Oncol. 2008 May;19(5):920–6.
112. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 25::4779,2007-4786
113. Fuchs C.S (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fuchs%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29543932), Doi T (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Doi%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29543932), Jang R.W (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jang%20RW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29543932). et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543932) 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
114. Kang Y.K., Boku N., Satoh T. et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390:2461–71.
115. Janjigian Y. Y., Bendell J., Calvo E., et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. J Clin Oncol (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6161834/). 2018 Oct 1; 36(28): 2836–2844.
116. Инструкция по применению лекарственного препарата Опдиво (Opdivo). Утверждена Минздравом России: ЛП -004026 от 19.09.2019. [http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448198/%D0%9B%D0%9F-004026\[2019\]_0.pdf](http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448198/%D0%9B%D0%9F-004026[2019]_0.pdf) (http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0001448198/%D0%9B%D0%9F-004026%5b2019%5d_0.pdf).
117. Kim Y.I (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20YI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25844339), Choi I.J (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi%20IJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25844339). Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. Clin Endosc (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844339) 2015;48(2):121–7. doi: 10.5946/ce.2015.48.2.121.

118. Imbesi J.J. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Imbesi%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15796441)., Kurtz R.C. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kurtz%20RC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15796441). A multidisciplinary approach to gastrointestinal bleeding in cancer patients. *J Support Oncol* 2005;3(2):101–10.
119. Kondoh C (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kondoh%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26238344)., Shitara K (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shitara%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26238344)., Nomura M (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nomura%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26238344). et al. Efficacy of palliative radiotherapy for gastric bleeding in patients with unresectable advanced gastric cancer: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care* (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238344) 2015;14:37. doi: 10.1186/s12904-015-0034-y.
120. Kim T.O., Kang D.H., Kim G.H. et al. Self-expandable metallic stents for palliation of patients with malignant gastric outlet obstruction caused by stomach cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13(6):916–20.
121. Endo S., Takiguchi S., Miyazaki Y. et al. Efficacy of endoscopic gastroduodenal stenting for gastric outlet obstruction due to unresectable advanced gastric cancer: a prospective multicenter study. *J Surg Oncol* 2014;109(3):208–12. doi: 10.1002/jso.23486.
122. Jeurnink S.M., Steyerberg E.W., van Hooft J.E. et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):490–9. doi: 10.1016/j.gie.2009.09.042.
123. Ly J., O'Grady G., Mittal A. et al. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010;24(2):290–7. doi: 10.1007/s00464-009-0577-1.
124. Issaka R.B., Shapiro D.M., Parikh N.D. et al. Palliative venting percutaneous endoscopic gastrostomy tube is safe and effective in patients with malignant obstruction. *Surg Endosc* 2014(5):1668–73. doi: 10.1007/s00464-013-3368-7
125. Silver J.A., Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:715–27.
126. Swarm R.A., Abernethy A.P., Anghelescu D.L. et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(8):992–1022.
127. Luther A., Gabriel J., Watson R.P., Francis N.K. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. *World J Surg.* 2018;42(9):2781–91.
128. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 639–647.
129. Jie B., Jiang Z.M., Nolan M.T. et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28:1022–7.
130. Затевахин И.И., Лядов К.В., Пасечник И.Н. (eds.). Программа ускоренного выздоровления хирургических больных Fast track. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 208 с.
131. Gemmill E.H., Humes D.J., Catton J.A. Systematic review of enhanced recovery after gastro-oesophageal cancer surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97:173–9.
132. Feng F., Ji G., Li J.P. et al. Fast-track surgery could improve postoperative recovery in radical total gastrectomy patients. *World J Gastroenterol* 2013;19(23):3642–8.
133. Almeida E.P.M., Almeida J.P., Landoni G. et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Brit J Anaesth* 2017;119(5):900–7.
134. Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer.* 2011 Jun;11(2):101–8.
135. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg.* 2014 Sep;101(10):1209–29.
136. Álvarez-Sarrado E. et al. Feeding Jejunostomy after esophagectomy cannot be routinely recommended. Analysis of nutritional benefits and catheter-related complications. *Am J Surg* 217;1:114–20.
137. Sun H.B., Li Y., Liu X.B. et al. Early Oral Feeding Following McKeown Minimally Invasive Esophagectomy: An Open-label, Randomized, Controlled, Non-inferiority Trial. *Ann Surg* 2018;267(3):435–42.
138. Steenhagen E., van Vulpen J.K., van Hillegersberg R. et al. Nutrition in peri-operative esophageal cancer management. *Expert Review of Gastroenterology Hepatology* 2017;11(7):663–72.
139. Shin K.Y., Guo Y., Konzen B. et al. In patient cancer rehabilitation: the experience of a national comprehensive cancer center. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90(5):63–8.
140. Bourke L., Homer K.E., Thaha M.A. et al. Interventions to improve exercise behavior in sedentary people living with and beyond cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2014;110:831–41.
141. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
142. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, Denlinger CS, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Oct;14(10):1286–1312.
143. Mustian K.M., Alfano C.M., Heckler C. et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3:961–8.

144. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26:1019–28.
145. Dennett A.M., Peiris C.L., Shields N. et al. Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *J Physio-ther* 2016;62(2):68–82.
146. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014;44:1289–304.
147. Hou S., Huh B., Kim H.K. et al. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician* 2018;21:571–92.
148. Kılınc M1, Livanelioğlu A, Yıldırım SA, Tan E. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. *J Rehabil Med.* 2014 May;46(5):454–60. doi: 10.2340/16501977-1271.
149. Oberoi S., Zamperlini-Netto G., Beyene J. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107418.
150. He M., Zhang B., Shen N. et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr* 2018;177(1):7–17.
151. Ross M., Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs* 2017;21(2):226–33.
152. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей. — М.:ИМА-ПРЕСС, 2009. — с. 29-35.
153. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers // *J Med Genet.* 2015. Vol. 52. P. 361-374.
154. Syngal S., Brand, R.E., Church J.M., et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015 February ; 110(2): 223–263. doi:10.1038/ajg.2014.435.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Бесова Наталия Сергеевна**, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственной терапии (химиотерапевтического) № 1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
2. **Калинин Алексей Евгеньевич**, к.м.н., с.н.с. хирургического отделения № 6 торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
3. **Неред Сергей Николаевич**, д.м.н., в.н.с. хирургического отделения № 6 торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. **Трякин Алексей Александрович**, д.м.н., г.н.с. онкологического отделения лекарственной терапии (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. **Гамаюнов Сергей Викторович**, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиала «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
6. **Козлов Николай Александрович**, к.м.н., врач отделения патологоанатомического отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
7. **Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., чл.-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
8. **Карачун Алексей Михайлович**, д.м.н., проф., заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
9. **Кононец Павел Вячеславович**, к.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, директор научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
10. **Малихова Ольга Александровна**, д.м.н., заведующий отделением эндоскопическим ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
11. **Рябов Андрей Борисович**, д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Хомяков Владимир Михайлович**, к.м.н., руководитель торакоабдоминального отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
13. **Феденко Александр Александрович**, заведующий Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
14. **Болотина Лариса Владимировна**, заведующий отделением химиотерапии Отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
15. **Фалалеева Наталья Александровна**, заведующий отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба- филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
2. **Иванов Сергей Анатольевич**, д.м.н., проф. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
3. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
4. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.

Блок по медицинской реабилитации и сопроводительной терапии:

1. **Бутенко Алексей Владимирович**, д.м.н., проф., главный врач НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, председатель НС «Ассоциация специалистов по онкологической реабилитации».
2. **Гильмутдинова Ильмира Ринатовна**, к.м.н., врач-трансфузиолог, дерматовенеролог, заведующая отделом биомедицинских технологий и лаборатория клеточных технологий, специалист в области клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» МЗ РФ.
3. **Еремушкин Михаил Анатольевич**, д.м.н., проф., заведующий отделением ЛФК и клинической биомеханики ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» МЗ РФ.
4. **Иванова Галина Евгеньевна**, д.м.н., главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России, заведующая отделом медико-социальной реабилитации инсульта НИИ ЦВПиИ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

5. **Кондратьева Кристина Орхановна**, медицинский психолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

6. **Кончугова Татьяна Венедиктовна**, д.м.н., проф., врач-физиотерапевт, заведующая отделом преформированных физических факторов ФГБУ «НМИЦ реабилитации и курортологии» МЗ РФ.

7. **Крутов Антон Андреевич**, врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

8. **Обухова Ольга Аркадьевна**, к.м.н., врач-физиотерапевт, заведующая отделением медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания (ESPEN), член Российской ассоциации парентерального и энтерального питания (RESPEN).

9. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., заведующая отделом и в.н.с. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доц. кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

10. **Филоненко Елена Вячеславовна**, д.м.н., врач-онколог, проф., заведующий центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

11. **Хуламханова Марина Муратовна**, врач-физиотерапевт, врач-онколог отделения медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

12. **Романов Александр Иванович**, д.м.н., проф., акад. РАН, главный врач ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ.

Конфликт интересов: отсутствует у всех членов рабочей группы.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-онкологи.
2. Врачи-хирурги.
3. Врачи-радиологи.
4. Врачи-радиотерапевты.
5. Врачи-патологоанатомы.
6. Врачи-гастроэнтерологи.
7. Врачи – клинические фармакологи.
8. Врачи-терапевты.
9. Врачи-эндоскописты.
10. Врачи –хирурги (торакальные, абдоминальные).
11. Врачи-гинекологи.
12. Врачи-генетики.
13. Студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- поиск в электронных базах данных;
- анализ современных научных разработок по проблеме рака пищевода в РФ и за рубежом;
- обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1. Уровни достоверности доказательств в соответствии с методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. N 103н)

А)Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом, или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с контролем референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая
5	Имеются лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Б) Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описания клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеются лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с методическими рекомендациями по разработке и актуализации клинических рекомендаций (приказ Минздрава России от 28.02.2019 г. N 103н)

Уровень убедительности рекомендации	Описание
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций. Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, при наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740).
2. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. N 915н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».

Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

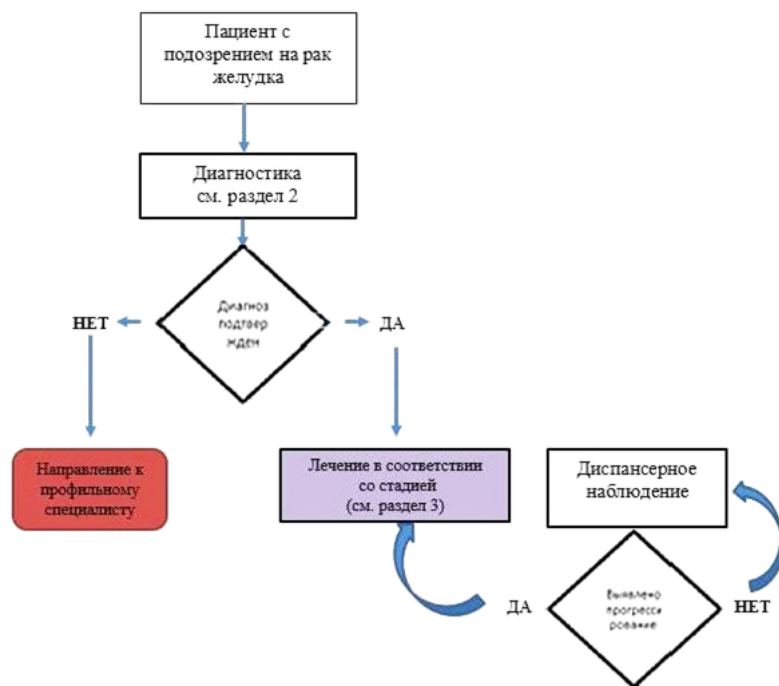


Схема 1. Алгоритм первичной диагностики рака желудка

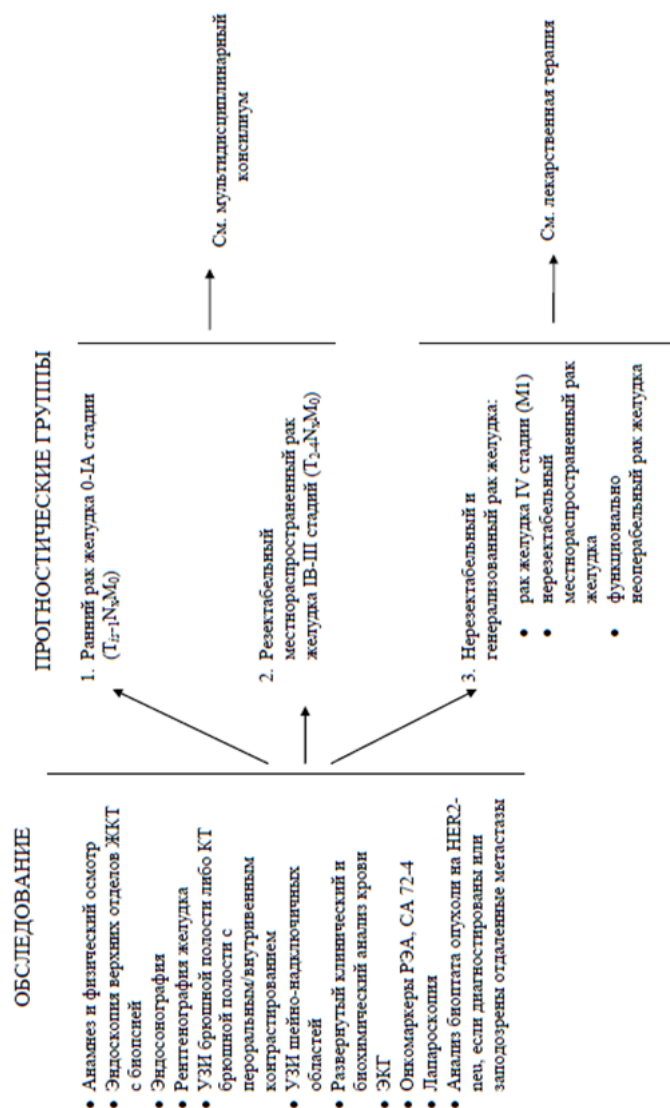


Схема 2. Обследование при раке желудка

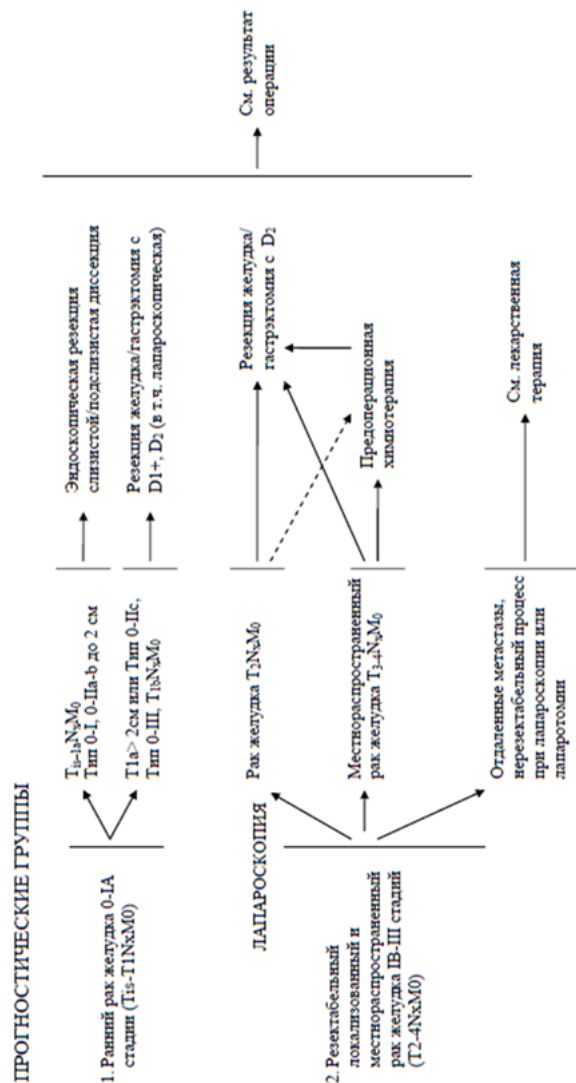


Схема 3. Прогностические группы при раке желудка

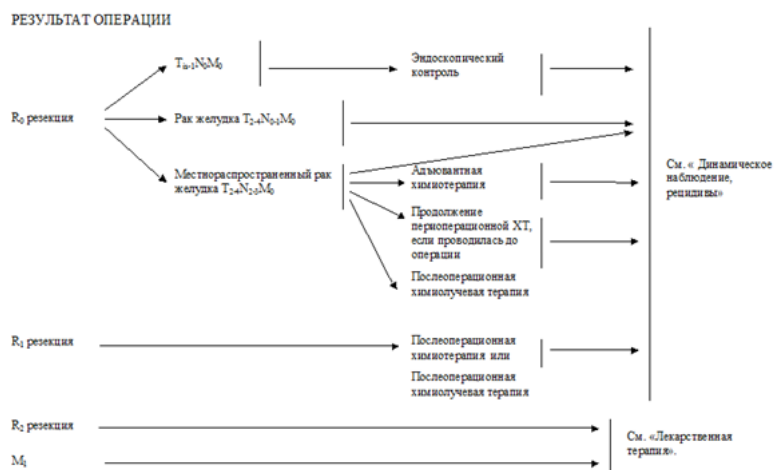


Схема 4. Результаты оперативных вмешательств при раке желудка

Приложение В. Информация для пациентов

Пациента информируют о клинической картине рака желудка, знакомят с различными методами лечения, их потенциальными результатами и осложнениями.

Следует информировать пациента о характере последующего наблюдения после лечения РЖ, важности регулярного обследования.

Пациентов метастатическим РЖ следует информировать о проводимых в Российской Федерации клинических исследованиях у пациентов с указанной стадией заболевания.

Самостоятельный контроль за течением заболевания со стороны пациента невозможен; частота посещения врача определяется в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае.

Рекомендации при осложнениях химиотерапии – связаться с врачом – онкологом (химиотерапевтом)!

1) При повышении температуры тела 38 °C и выше:

- Начать прием антибиотиков по назначению врача – онколога (химиотерапевта).

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание полости рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации врача – онколога (химиотерапевта).

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку.
Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье;
- Принимать препараты по назначению врача – онколога (химиотерапевта).

4) При тошноте:

- Принимать препараты по назначению врача – онколога (химиотерапевта).

Приложение Г.

Приложение Г1. Шкала EGOG/ВОЗ и шкала Карновского для оценки общего состояния пациента

Название на русском языке: Шкала оценки общего состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>;

Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. AmJClinOncol 1982;5(6):649–55 [123]

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка общего состояния пациента.

Название на русском языке: Шкала Карновского

Оригинальное название: Karnofsky Performance Status

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky D.A., Burchenal J.H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C. (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949:191–205 [124]

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностей (ходьба, работа и т.д.)

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского		ECOG	
Активность	%	Активность	баллы
Обычная физическая активность без ограничений, нет жалоб и симптомов заболевания	100	Жалоб нет Полная активность, способность выполнять все действия, как и до заболевания, без ограничений	0
Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания	90	Есть симптомы заболевания без существенного влияния на активность, ближе к нормальному состоянию. Способность выполнять тяжелую физическую работу ограничена, но сохраняется способность к передвижению и выполнению нетяжелой или сидячей работы, например, нетяжелой работы по дому, в офисе	1
Нормальная активность требует некоторого усилия, имеются некоторые признаки и симптомы болезни	80		
Обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или активной работе	70		
Иногда нуждается в посторонней помощи, но в основном обслуживает себя самостоятельно	60	Пациент способен ходить, сохраняет возможность полного самообслуживания, но не способен к работе. Время, проведенное на ногах, превышает 50 % всего периода бодрствования	2
Нуждается в значительной посторонней и медицинской помощи	50		
Инвалидизация пациента; постоянно нуждается в постороннем уходе и медицинской помощи	40	Способен на ограниченное самообслуживание, проводит в лежачем или сидячем положении более 50% времени бодрствования	3
Тяжелая инвалидизация; показана госпитализация, однако предопределен летальный исход	30		
Тяжелое состояние пациента;необходимы госпитализация и активная симптоматическая терапия	20		
Умиравший пациент	10		
Смерть	0	Смерть	5

Ключ (интерпретация): приведен в самой шкале

Пояснения: отсутствуют.

Приложение Г2. Шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002

Название на русском языке: шкала NRS-2002 для скрининговой оценки нутриционного риска

Оригинальное название:NRS-2002

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr 2003;22(4):415–21 [125]

Тип: шкала оценки

Назначение: Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендовано использовать шкалу NRS-2002 для скрининговой оценки нутриционного риска, состоящую из двух этапов.

Содержание (шаблон): табл. 1 и 2.

Ключ (интерпретация):

NRS-2002

Блок 1. Первичный скрининг

1	Индекс массы тела менее 20,5	Да	Нет
2	Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 месяцев?	Да	Нет
3	Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
4	Страдает ли пациент серьезным заболеванием (например, проходит интенсивную терапию или противоопухолевое лечение)?	Да	Нет

Заключение

Ответ «Нет» на все вопросы – повторный скрининг проводится через неделю	При наличии ответа «Да» на любой вопрос продолжается скрининг по следующему блоку
---	---

Блок 2. Финальный скрининг

Нарушение питательного статуса		Тяжесть заболевания	
0 баллов – нет нарушений	Нормальный питательный статус	0 баллов – нет нарушений	Нормальная потребность в нутриентах
1 балл – легкое	Потеря массы более 5 % за последние 3 мес. или потребление пищи в объеме 50–75 % от обычной нормы в предшествующую неделю	1 балл – легкая	Онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет
2 балла – умеренное	Потеря массы более 5 % за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи в объеме 25–60 % от обычной нормы в предшествующую неделю	2 балла – средняя	Инсульт, тяжелая пневмония, радикальная абдоминальная хирургия, гемобластоз
3 балла – тяжелое	Потеря массы тела более 5 % за 1 мес. или ИМТ 18,5 + ухудшение общего состояния или потребление пищи 0–25 % от обычной нормы за предшествующую неделю	3 балла – выраженная	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (оценка по APACHE-II >10)
Общая сумма баллов:			
Возраст пациента 70 и более лет – прибавить 1 балл к общей сумме.			

Более 3 баллов – высокий риск питательной недостаточности, требующий разработки программы нутритивной поддержки

Менее 3 баллов – повторный скрининг каждую неделю. Если планируется оперативное лечение, то необходима программа предоперационной подготовки.

Пояснения: отсутствуют.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Приложение Г3. Гистологическая градация аденокарцином желудка

Название на русском языке: Шкала оценки гистологической степени дифференцировки/злокачественности аденокарциномы желудка ВОЗ (2019)

Оригинальное название: WHO Gastric Cancer Pathological Grading System (2019)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <http://whobluebooks.iarc.fr/>;

Fukayama M., Rugge M., Washington M.K. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): IARC 2019;59–109.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка гистологической степени дифференцировки/ злокачественности аденокарциномы желудка

Содержание (шаблон):

Гистологическая градация аденокарцином желудка

Степень дифференцировки аденокарциномы/ рака		Четырехступенчатая система градации	Двухступенчатая система градации
Высокая		G1	Низкая степень злокачественности
Умеренная		G2	Низкая степень злокачественности
Низкая		G3	Высокая степень злокачественности
Отсутствует		G4	Высокая степень злокачественности

Приложение Г4. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Мандард

Название на русском языке: Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandard

Оригинальное название: Mandard Tumor Regression Grading System

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://journals.lww.com/journalppo/pages/default.aspx>;

Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680–6.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка степени лечебного патоморфоза аденокарциномы желудка и кишечника.

Содержание (шаблон):

Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Mandard (Mandard A.M. и соавт.)

TRG1	Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли
TRG2	Наличие рассеянных среди участков фиброза и «озер» слизи единичных комплексов клеток рака
TRG3	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием фиброза над опухолью
TRG4	Наличие жизнеспособной опухоли с преобладанием опухоли над фиброзом
TRG5	Опухоль без признаков регрессии

Приложение Г5. Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Becker

Название на русском языке: Шкала оценки степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Becker

Оригинальное название: Becker Tumor Regression Grading System

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://journals.lww.com/journalppo/pages/default.aspx>;

Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* (2003) 98(7):1521–3010.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка степени лечебного патоморфоза аденокарциномы желудка и кишечника.

Содержание (шаблон):

Оценка степени лечебного патоморфоза при раке желудка по Becker (Becker K. и соавт.)

TRG1a	Отсутствие остаточной инвазивной опухоли
TRG1b	Наличие менее 10% остаточной инвазивной опухоли
TRG2	Наличие 10-50% остаточной инвазивной опухоли

TRG3	Наличие более 50% остаточной инвазивной опухоли