

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени  
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО**

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

**Лечение рака желудка**

Выполнил:

Клинический ординатор

**Борисов Александр Викторович**

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск 2021

**Содержание:**

1. Краткая информация
2. Лечение
3. Список литературы

## Краткая информация

### Определение

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

### Этиология

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

1) наследственность. Выделяют следующие наследственные раки и наследственные синдромы повышенного риска развития РЖ:

а. 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;

б. синдром Линча (Lynch) (наследственный неполипозный рак толстой кишки, ННРТК). Риск развития РЖ – от 1 до 13 %;

с. синдром ювенильного полипоза. Риск развития РЖ достигает 21 %;

д. синдром Пейтца–Егерса (Peutz–Jeghers). Риск развития РЖ достигает 29 %;

е. 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)

## Эпидемиология

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.<sup>1</sup>

## Стадирование

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx    | Первичная опухоль не может быть оценена                                                                                                                                                                                                                                |
| T0    | Данных о наличии первичной опухоли не выявлено                                                                                                                                                                                                                         |
| Tis   | Карцинома <i>in situ</i> (опухоль в пределах слизистой оболочки без инвазии собственной пластинки)/тяжелая дисплазия                                                                                                                                                   |
| T1    | Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки, подслизистый слой                                                                                                                                                                 |
| T1a   | Опухоль захватывает собственную пластинку или мышечную пластинку слизистой оболочки                                                                                                                                                                                    |
| T1b   | Опухоль захватывает подслизистый слой                                                                                                                                                                                                                                  |
| T2    | Опухоль захватывает мышечный слой                                                                                                                                                                                                                                      |
| T3    | Опухоль захватывает субсерозу без инвазии в висцеральную брюшину или прилежащие структуры; к опухолям этой группы относятся также опухоли с инвазией желудочно-ободочной и желудочно-печеночной связки, большого и малого сальников без поражения висцеральной брюшины |
| T4    | Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина) или соседние структуры                                                                                                                                                                                    |
| T4a   | Опухоль захватывает серозную оболочку (висцеральная брюшина)                                                                                                                                                                                                           |
| T4b   | Опухоль захватывает соседние структуры, такие как селезенка, поперечная ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, передняя брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка, забрюшинное пространство                                                  |
| Nx    | Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены                                                                                                                                                                                                                   |
| N0    | Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах                                                                                                                                                                                                                       |
| N1    | Поражение 1–2 регионарных лимфатических узлов                                                                                                                                                                                                                          |
| N2    | Поражение 3–6 регионарных лимфатических узлов                                                                                                                                                                                                                          |
| N3    | Поражение ≥ 7 регионарных лимфатических узлов:                                                                                                                                                                                                                         |
| • N3a | Поражение 7–15 регионарных лимфатических узлов                                                                                                                                                                                                                         |
| • N3b | Поражение 16 и более регионарных лимфатических узлов                                                                                                                                                                                                                   |
| M0    | Отдаленные метастазы отсутствуют                                                                                                                                                                                                                                       |
| M1    | Наличие отдаленных метастазов или наличие опухолевых клеток в смывах/биоптатах с брюшины                                                                                                                                                                               |

<sup>1</sup> Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

## **Лечение**

Выбор лечебной тактики осуществляется на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта, эндоскописта, терапевта, анестезиолога на основании результатов дооперационного обследования с определением клинической стадии заболевания и функционального состояния больного, при необходимости могут быть привлечены другие специалисты. Лечебная тактика определяется степенью распространённости (стадией) опухолевого процесса и функциональным состоянием пациента. Основным методом радикального лечения РЖ является хирургическое вмешательство, дополняемое в большинстве случаев системной противоопухолевой терапией.

### **Лечение раннего и местно-распространенного операбельного рака желудка**

#### **Хирургическое лечение**

##### **Стадии 0–IA, ранний рак желудка (Tis–T1N0M0)**

Особенностью данной группы является благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — более 90 %). Наряду со стандартным хирургическим лечением возможна эндоскопическая резекция слизистой оболочки желудка или эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией подслизистого слоя без потери эффективности лечения при сочетании таких признаков как экзофитно растущая аденокарцинома высокой или умеренной степени дифференцировки размером до 2 см, без изъязвления, с опухолевой инвазией в пределах слизистой оболочки (T1a), включая рак *in situ*, отсутствием клинически определяемых (эндо-УЗИ, КТ) метастазов в регионарных лимфоузлах, отсутствием лимфоваскулярной инвазии. В случае обнаружения при плановом гистологическом исследовании инвазии опухоли в подслизистый слой, опухолевых клеток по краю резекции, выявления низкодифференцированных форм или наличия лимфовенозной инвазии показано стандартное хирургическое лечение с лимфодиссекцией D1+

(удаление перигастральных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов левой желудочной артерии, передне-верхних лимфоузлов общей печеночной артерии, лимфоузлов чревного ствола). Вариантом хирургического лечения являются лапароскопические операции: лапароскопическая дистальная субтотальная резекция, лапароскопическая гастрэктомия. Адьювантная лекарственная терапия не показана.

### **Стадии IB–III (Tis–4N1–3M0)**

Оптимальным методом лечения является комбинированный: адекватное хирургическое лечение (гастрэктомия и ли субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2 лимфодиссекцией), дополненное периоперационной или адьювантной ХТ. Согласно результатам ретроспективного анализа данных исследований MAGIC и CLASSIC, целесообразность назначения дополнительной ХТ с омнительна п ри M SI-H, однако из-за небольшого количества больных с MSI-H в этих исследованиях окончательные выводы делать преждевременно.

При невозможности хирургического вмешательства (противопоказания, местная распространенность, отказ пациента) рекомендуется проведение самостоятельной ХЛТ или ХТ по принципам лечения IV стадии заболевания.

### **Химиолучевая терапия**

Может быть показана в случае неадекватного объема хирургического лечения операбельного РЖ: 1) наличие видимой остаточной опухоли послехирургического вмешательства (R2-резекция желудка); 2) наличие опухолевых клеток в краях резекции, найденных при гистологическом исследовании операционного материала (R1-резекция желудка); 3) неадекватный, менее D2, объем лимфодиссекции.

В зону облучения включают ложе удаленной опухоли желудка, зону анастомоза и область лимфоузлов с наибольшим риском поражения метастазами в соответствии с локализацией первичной опухоли.

ХЛТ начинают на 29-й день после операции, на первом этапе проводят один 28-дневный цикл ХТ, далее с 29-го дня начинают ЛТ фракциями по 1,8 Гр 5 дней в неделю на протяжении 5 недель, СОД 45 Гр в комбинации с ХТ, по окончании комбинированного лечения проводят еще 2 цикла ХТ. ХЛТ неэффективна при диффузном подтипе по классификации Lauren, в этом случае назначают ХТ. ХЛТ может быть применена для лечения изолированных местных рецидивов или олигометастатической болезни.<sup>2</sup>

| Режим химиотерапии<br>(без лучевой терапии)                                                                                                   | Цикличность   | Дни введения<br>в комбинации с ЛТ    | Количество<br>циклов до<br>начала ЛТ | Количество<br>циклов<br>после ЛТ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Базовый режим</b>                                                                                                                          |               |                                      |                                      |                                  |
| 5-фторурацил 425 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно + кальция фолиат 20 мг/м <sup>2</sup> в/в струйно; оба препарата в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й дни | Каждые 4 нед. | Первые 4 дня ЛТ + последние 3 дня ЛТ | 1                                    | 2                                |

## Лекарственная терапия

При решении вопроса о назначении адъювантной или периоперационной ХТ при операбельных стадиях РЖ возможен учет данных ретроспективного анализа исследований MAGIC и CLASSIC, показавших, что при MSI-H в опухоли адъювантная ХТ нецелесообразна. Однако из-за недостаточного количества пациентов с MSI H в этих исследованиях, окончательные выводы делать преждевременно.

### Адъювантная химиотерапия при операбельном раке желудка

Рекомендована при опухолях pT > 2pN0 и pTлюбое pN+ в режиме XELOX, который назначается через 3–6 нед. после операции и проводится на протяжении 6 мес., всего 6–8 курсов. Согласно исследованию CLASSIC, проведенному в Южной Корее, Китае и Тайвани, дополнение радикальной операции адъювантной ХТ улучшает безрецидивную 5-летнюю выживаемость на 15 %, 5-летнюю общую выживаемость — на 8 %. Возможно назначение ХТ при pT2N0 с признаками высокого риска рецидива болезни

<sup>2</sup> Бесова Н. С., Трякин А. А., Артамонова Е. В., Болотина Л. В., Калинин А. Е., Кононец П. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).21

(низкодифференцированный рак, наличие лимфоваскулярной или перинеуральной инвазии, возраст менее 50 лет и либо отсутствие D2-диссекции, патоморфологическое исследование менее 15 лимфоузлов).

**Лекарственная терапия первично неоперабельного местнораспространенного/диссеминированного (стадия IV, M1) или метастатического/рецидивировавшего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода**

Больным данной группы показано паллиативное лекарственное лечение, либо симптоматическая терапия. Выбор лечебной тактики базируется на оценке общего состояния больного, функциональных резервов организма, ожидаемой эффективности и токсичности противоопухолевой терапии. Задачей противоопухолевой лекарственной терапии является увеличение продолжительности жизни больных и/или улучшение ее качества.

**Принципы системной лекарственной терапии рака желудка**

- Режимы ХТ, рекомендуемые для лечения аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, являются равноэффективными и взаимозаменяемыми;
- при выборе режима лекарственной терапии необходимо учитывать общее состояние больного, количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, токсический профиль режимов, а также HER2-статус опухоли;
- при гиперэкспрессии / амплификации HER2 в состав I линии лечения должен быть включен трастузумаб: 6 мг / кг (нагрузочная доза 8 мг / кг) 1 раз в 3 нед. или 4 мг / кг (нагрузочная доза 6 мг / кг) 1 раз в 2 нед. или 2 мг / кг (нагрузочная доза 4 мг / кг) еженедельно;
- трехкомпонентные режимы ХТ (DCF, mDCF, FLOT, FOLFIRINOX) могут быть назначены больным в удовлетворительном общем состоянии (по шкале ECOG 0–1 балл), не обремененным сопутствующими заболеваниями, без нарушения функции внутренних органов; обязательным условием является

возможность еженедельного мониторинга побочных эффектов и своевременное назначение сопроводительной терапии; результаты клинических исследований II фазы свидетельствуют о высокой эффективности трехкомпонентной комбинации иринотекана, оксалиплатина и фторурацила (FOLFIRINOX) в качестве ХТ I линии при диссеминированном РЖ: частота объективных эффектов от 33 до 78 %, медиана времени до прогрессирования — от 7,3 до 11,9 мес. и медиана общей продолжительности жизни — от 11,9 до 17,4 мес.

- согласно результатам крупного международного рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 649 комбинация ниволумаба с платиновыми дуплетами XELOX или FOLFOX в 1-й линии при аденокарциноме желудка или пищеводно-желудочного перехода с экспрессией PD-L1 CPS  $\geq 5$  привела к статистически значимому ( $p < 0,001$ ) увеличению как выживаемости без прогрессирования (с 6 до 7,7 мес.), так и общей выживаемости (с 11,1 до 14,4 мес.), что позволяет рекомендовать данную комбинацию в качестве первой линии лечения;
- целесообразность применения антрациклинов в терапии I линии подвергается сомнению: по данным крупного рандомизированного клинического исследования III фазы эффективность режима FOLFIRI равна эффективности режима ЕСХ в I линии при меньшей токсичности и лучшей переносимости;
- при наличии индивидуальных противопоказаний для назначения стандартных режимов рекомендуется использование комбинаций, обладающих сопоставимой эффективностью с более благоприятным токсическим профилем;
- необходимо соблюдение рекомендованных доз и графика введения препаратов, составляющих комбинацию, коррекция доз и графика введения осуществляется по показаниям;
- допускается назначение альтернативных режимов ХТ с учетом доступности лекарств, предпочтений больного и наличия противопоказаний;

- инфузионное введение 5-фторурацила эффективнее струйного; в комбинациях, основанных на инфузионном введении 5-фторурацила, замена инфузионного введения струйным не допустима;
- эквивалентом инфузионному введению 5-фторурацила является капецитабин;
- цисплатин и оксалиплатин являются взаимозаменяемыми препаратами, выбор препарата определяется токсическим профилем;
- при наличии метастазов рака желудка в костях, помимо ХТ, могут быть назначены бисфосфонаты (золедроновая кислота) или деносумаб, по показаниям — ЛТ с анальгезирующей целью;
- у больных в общем состоянии по шкале ECOG 2 балла и / или с сопутствующими заболеваниями средней степени тяжести возможно начало лечения с монокимиотерапии с последующим использованием комбинированных режимов после улучшения общего состояния или режимов XELOX / FOLFOX с исходной редукцией доз препаратов на 25–30 % с эскалацией доз после улучшения состояния;

### **Продолжительность лекарственной терапии**

Рекомендуется проведение ХТ I линии на протяжении 18 нед. (6 трехнедельных циклов или 9 двухнедельных циклов) с последующим наблюдением до прогрессирования болезни. Роль поддерживающей ХТ фторпиримидинами не доказана. Возможно проведение ХТ I линии до прогрессирования болезни. При HER2-позитивном РЖ и пищеводно-желудочного перехода после окончания ХТ рекомендуется продолжать терапию трастузумабом до прогрессирования болезни.

## Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Поддубная И.В., Каприн А.Д., Лядов В.К. Классификация опухолей TNM. 8-я ред. Руководство и атлас. Т. I: Опухоли торакоабдоминальной локализации. М.; Практическая медицина, 2018. – 424 с.
3. Бесова Н. С., Трякин А. А., Артамонова Е. В., Болотина Л. В., Калинин А. Е., Кононец П. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).<sup>21</sup>